



भारत का राजपत्र The Gazette of India

असाधारण

EXTRAORDINARY

भाग II—खण्ड 3—उप-खण्ड (i)

PART II—Section 3—Sub-section (i)

प्राधिकार से प्रकाशित

PUBLISHED BY AUTHORITY

सं. 24]

No. 24]

नई दिल्ली, बृहस्पतिवार, जनवरी 20, 2005/पौष 30, 1926

NEW DELHI, THURSDAY, JANUARY 20, 2005/PAUSA 30, 1926

स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय

(स्वास्थ्य विभाग)

अधिसूचना

नई दिल्ली, 20 जनवरी, 2005

सा.का.नि. 32(अ).— ओषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए कतिपय नियमों का निम्नलिखित प्रारूप ओषधि और प्रसाधन सामग्री अधिनियम, 1940 (1940 का 23) की धारा 12 और धारा 33 की अपेक्षानुसार भारत सरकार के स्वास्थ्य और परिवार कल्याण मंत्रालय की अधिसूचना संख्यांक सा.का.नि. 694 (अ) तारीख, 28 अगस्त 2003 के अधीन भारत के राजपत्र, असाधारण, भाग 2, खंड 3, उपखंड पद्ध के पृष्ठ 1 से 32 पर प्रकाशित किया गया था, जिसमें ऐसे सभी व्यक्तियों से, जिनके उससे प्रभावित होने की संभावना थी, उस तारीख से जिसको उक्त अधिसूचना से युक्त राजपत्र की प्रतियां जनता को उपलब्ध करा दी जाती हैं, पैतालिस दिन की अवधि की समाप्ति से पूर्व आक्षेप और सुझाव मांगे गये थे ;

और उक्त राजपत्र की प्रतियां 28-8-2003 को जनता को उपलब्ध करा दी गयीं थी;

और केन्द्रीय सरकार ने उक्त प्रारूप नियमों की बाबत जनता से प्राप्त आक्षेपों और सुझावों पर सम्यक रूप से विचार कर लिया है ;

अतः, अब, केन्द्रीय सरकार उक्त अधिनियम की धारा 12 और धारा 33 द्वारा प्रदत्त शक्तियों का प्रयोग करते हुए ओषधि तकनीकी सलाहकार बोर्ड से परामर्श के पश्चात्, ओषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 का और संशोधन करने के लिए निम्नलिखित नियम बनाती है, अर्थात् :—

2.(1) इन नियमों का संक्षिप्त नाम ओषधि और प्रसाधन संशोधन नियम (दूसरा संशोधन) नियम, 2005 है।

(2) ये राजपत्र में प्रकाशन की तारीख को प्रवृत्त होंगे।

3. ओषधि और प्रसाधन सामग्री नियम, 1945 (इसे इसके पश्चात् उक्त नियम कहा गया है), में

(1) भाग x-क में, नियम 122 - घक के पश्चात् निम्नलिखित अन्त स्थापित किया जाएगा, अर्थात् :-

"122 - घकक : लाक्षणिक परीक्षण की परिभाषा :- इस भाग के प्रयोजन लिए, "लाक्षणिक परीक्षण" का अर्थ है मानव सब्जेक्ट्स (रोगियों) में नए ओषधि (यों) का ऐसा सुव्यवस्थित अध्ययन अभिप्रेत है, जिससे उस नई ओषधि की सुरक्षितता और/या प्रभाव तय करने के उद्देश्य से लाक्षणिक, ओषधि-विज्ञान संबंधी जिसमें (फार्माकोडायनेमिक और फार्माकोकाइनेटिक भी हैं) और/या विपरीत प्रभावों की खोज करने और/या उनका स्थापन करने हेतु आंकड़े एकत्र करने के लिए, चलाया जाता हो।"

(2) उक्त नियम की अनुसूची म के स्थान पर निम्नलिखित अनुसूची से रखी जाएगी अर्थात्

"अनुसूची म

(नियम 122 क, 122 ख, 122 घ, 122 घक, 122घकक और 122 ड देखें)

नए ओषधि की आयात और/या उनका विनिर्माण विक्रय या लाक्षणिक क्लिनिकल

परीक्षण करने हेतु अनुमति लेने के लिए अपेक्षाएं और दिशा - निर्देश।

1. अनुमति के लिए आवेदन : (1) क्रय करने या लाक्षणिक परीक्षणों के करने हेतु नई ओषधों का आयात या विनिर्माण के लिए आवेदन प्ररूप 44 में किया जाएगा, जिसके साथ परिशिष्टों के अनुसार निम्नलिखित आंकड़े संलग्न होंगे अर्थात् :-

- (i) परिशिष्ट 1, के मद 2 में, यथा विहित रासायनिक और भेषजीय (फार्मस्यूटिकल) सूचना।
- (ii) परिशिष्ट 1, के मद 3 में और परिशिष्ट 4 में यथा विहित जन्तु ओषधि विज्ञान संबंधी आंकड़े:
 - (a) विशिष्ट ओषधि विज्ञान कार्यों जैसा परिशिष्ट 1 के मद 2 में यथा विनिर्दिष्ट है, और जिनमें घनुष्यों के लिए निरूपित चिकित्सीय प्रभाव का वर्णन प्रयोग किए गए जानवरों के माडलों तथा जातियों के अनुसार किया जाएगा। जहां कहीं संभव हो, खुराक-अनुक्रिया संबंध और ईडी 50 प्रस्तुत किए जाएंगे। कार्यविधि को समझाने के लिए किए गए विशेष अध्ययनों का भी वर्णन किया जाएगा। (परिशिष्ट 4 देखें)
 - (b) परिशिष्ट 1 के मद 3.3 और परिशिष्ट 4 के मद 1.2 में यथा विहित सामान्य ओषधि-विज्ञान प्रभाव।
 - (c) परिशिष्ट 1 के मद 3.5 में यथा विहित परीक्षण पदार्थ के अवशोषण, वितरण, उपपाचन और उत्सर्जन संबंधी ओषधि-गतिकी आंकड़े। जहां कहीं संभव हो, ओषधि प्रभावों का प्लाज्मा औषधि संकेंद्रणों से सहसंबंध किया जाएगा।
- (iii) परिशिष्ट 1 और परिशिष्ट 3 के मद 4 में यथा विहित जन्तु विष-विज्ञान संबंधी आंकड़े।
- (iv) परिशिष्ट 1 की मद 5, 6 और 7 में यथा विहित मानव लाक्षणिक औषधि-विज्ञान आंकड़े निम्न अनुसार होंगे :-
 - (क) भारत में आविष्कार किए गए नए औषधि पदार्थों के लिए चरण 1 से ही लाक्षणिक परीक्षण भारत में ही किए जाने यथा अपेक्षित हैं और परिशिष्ट 1 की मद 1, मद 2, मद 3, मद 4, मद 5 (अन्य देशों के आंकड़े, यदि कोई हों) तथा मद 9 के अधीन आंकड़े प्रस्तुत किए जाएंगे।
 - (ख) भारत से भिन्न अन्य देशों में आविष्कार किए गए नए ओषधि पदार्थों के लिए परिशिष्ट 1 की मद 1, मद 2, मद 3, मद 4, मद 5 (अन्य देशों के आंकड़े) और मद 9 के अधीन यथा अपेक्षित हैं, आवेदन के साथ आंकड़े प्रस्तुत किए जाएंगे। भारत से बाहर उत्पन्न चरण I के आंकड़े, अनुज्ञप्ति प्राधिकारी को प्रस्तुत किए जाने के पश्चात्, उस ओषधि के लिए विश्व में दूसरे परीक्षणों के साथ-साथ चरण I परीक्षणों को दोहराने और/या चरण II और फिर चरण III के परीक्षणों की अनुमति दी जा सकती है। चरण III के परीक्षण, भारत में औषधि के विपणन की अनुमति दिए जाने से पहले, भारत में ही किए जाने अपेक्षित है;
 - (ग) अपेक्षित आंकड़े नए ओषधि के प्रयोग के प्रयोजन पर निर्भर करेंगे। लाक्षणिक परीक्षणों को चलाने में अंतर्वलित

अध्ययन विषयों और स्थलों की संख्या, अध्ययन की प्रकृति और उद्देश्यों पर निर्भर होगी। इन परीक्षणों को चलाने की अनुमति साधारणतः चरणबद्ध रूप से दी जाएगी, जिसमें पिछले चरण (चरणों) से प्रदिभूत आंकड़ों को ध्यान में रखा जायेगा;

(घ) लाक्षणिक परीक्षण का विशिष्ट चरण शुरू करने की अनुमति हेतु दिए जाने वाले आवेदन के साथ अन्वेषक का ब्रोशर, प्रस्तावित नयाचार संलेख (परिशिष्ट 10), मामला अभिलेख प्ररूप, अध्ययन विषयों का जानकारीयुक्त सहमति दस्तावेज (परिशिष्ट 5), अन्वेषक का बन्ध वचन (परिशिष्ट 8) और यदि उपलब्ध हो, तो आचार-शास्त्र समिति की अनापत्ति (परिशिष्ट VIII) भी होंगे।

(ङ) परिशिष्ट 1 की मद 5-8 के तहत प्रस्तुत की गई लाक्षणिक अध्ययनों की रिपोर्टें, इस अनुसूची के परिशिष्ट II में निर्दिष्ट किए गए फार्मेट के अनुरूप होगी। अध्ययन रिपोर्ट को मुख्य अन्वेषक द्वारा प्रमाणित किया जाएगा या, यदि कोई मुख्य अन्वेषक पदाभिहित नहीं किया गया है, तो अध्ययन में भाग ले रहे प्रत्येक अन्वेषक द्वारा प्रमाणित की जाएगी। इस प्रमाणीकरण में रिपोर्ट की अर्न्त-वस्तु में अभि स्वीकृत होगी, अध्ययन को जैसा किया गया है उसका यथार्थ स्वीकार किया जाएगा और निष्कर्षों के साथ सहमति व्यक्त की जाएगी। प्रत्येक पृष्ठ को संख्यांकित किया जाएगा;

(व) परिशिष्ट 1 की मद 9.2 में यथा विरिष्ट अन्य देशों में विनियामक स्तर यदि कोई हो जिसमें किसी अन्य देश में ओषधि के उपयोग पर किसी प्रकार के प्रतिबंध की सूचना भी है, उदाहरणार्थ खुराक की मात्रा, कुछ आयु समूह का अपवर्जन, प्रतिकूल ओषधि प्रतिक्रियाओं के बारे में चेतावनी, आदि (परिशिष्ट 1.5, मद 9.2)। इसी प्रकार, यदि ओषधि का विनिर्माता या विनियामक प्राधिकरण द्वारा किसी देश में वापस ले लिया गया हो तो, ऐसी सूचना को उसके कारण तथा प्रासंगिकता के साथ, भारत के संदर्भ में यदि कोई हो, प्रस्तुत करे। यह सूचना प्रायोजक द्वारा भारत में ओषधि के विपणन दौरान अनुज्ञप्ति (लाइसेंसिंग) प्राधिकारी को प्रस्तुत करते रहेगा।

(vi) पूर्ण सूचना परिशिष्ट की मद 10 में यथादि रूप में विहित, विपणन हेतु नए औषध अनुप्रयोग के भाग के रूप में प्रस्तुत की जाएगी है। सूचना (पैकेज इन्सर्ट) में निम्नलिखित भाग में समाविष्ट होंगी:- वंश नाम, संयोजन, मात्रा का स्वरूप; संकेत; खुराक तथा खुराक देने की पद्धति; विशेष जनसमुदायों में उपयोग (जैसे गर्भवती महिलाएं, दूध पिलाने वाली माताएं, बाल रोगी, जराचिकित्सा रोगी, आदि) प्रति-उपदर्शन; चेतावनिया, सावधानिया, औषधि पारस्परिक - क्रिया, अवांछित प्रभाव; अधिक मात्रा भेषज - गति और औषध गतिक गुण, असामंजस्य, स्वतः जीवन, पैकेजिंग सूचना, भण्डारण और रखरखाव संबंधी अनुदेश। सभी पैकेज में बढ़ावा देने संबंधी साहित्य और रोगी शिक्षा सामग्री को, जो बाद में प्रस्तुत की जाएगी, स्वीकृत पूर्ण विहित जानकारी की विषय-वस्तु के अनुरूप होना अपेक्षित है रखी जाएगी। लेबल और कार्टन पर लिखी बातों का प्ररूप नियम 96 और नियम 97 के उपबंधों के अनुपालन में होगा। प्रस्तुत करने तथा अनुज्ञापन अधिकारी द्वारा स्वीकृत कर दिए जाने के पश्चात्, पैकेज में रखने में कोई परिवर्तन बदलाव नहीं करेगा, जब तक कि अनुज्ञापन अधिकारी ऐसे परिवर्तनों को अनुज्ञात नहीं कर देता; और

(vii) विपणन की अनुमति के लिए नए ओषधि अनुप्रयोग के एक भाग के रूप में आवेदक से यह अपेक्षित है कि वह परिशिष्ट 1 की मद 11 में निर्धारित किए गए अनुसार, उत्पाद की पूर्ण अशुद्धता की रूपरेखा, प्रकाशित विशिष्टियों सहित, गुणवत्ता नियंत्रण जांच के लिये पूर्ण जांच संलेख प्रस्तुत करे। शुद्ध ओषध पदार्थ और अन्तिम उत्पाद के नमूने विनियामक प्राधिकारी के मांगने पर प्रस्तुत करने होते हैं।

(2) यदि जांच, परीक्षण या विश्लेषण के प्रयोजन के लिए अध्ययन ओषधि को आयात करने का आशय हो, तो ऐसे प्रयोजन के लिए औषधियों की कम परिमाण में आयात करने के लिए आवेदन प्ररूप 12 में किया जाएगा।

(3) जीवन को खतरे में डालने वाले/गंभीर रोगों या भारतीय स्वास्थ्य परिदृश्य से विशेष सुसंगत रोगों के लिए दर्शित औषधियों के लिए, विषाक्तता और लाक्षणिक आंकड़ों की अपेक्षा को संक्षेप, आस्थगित या लोप किया जा सकता है, जैसा कि अनुज्ञापन प्राधिकारी उचित समझें।

2. लाक्षणिक परीक्षण :

(1) लाक्षणिक परीक्षण हेतु अनुमोदन

- (i) नियम 21 (ख) के अधीन अनुज्ञापन अधिकारी से अनुमति प्राप्त कर लेने और संबंधित आचार-शास्त्र समिति (समितियों) से स्वीकृति प्राप्त कर लेने के पश्चात् ही नई ओषधि पर लाक्षणिक परीक्षण आरंभ किए जाएंगे। परिशिष्ट VIII में यथा विहित संबंधित संस्थागत आचार-शास्त्र समिति (यों) के अनुमोदन, यथा-परिभाषित अनुज्ञापन प्राधिकारी को सूचित किया जाएगा और प्रत्येक क्रमशः स्थल के लिए अनुमोदन प्राप्त करने के पश्चात् इस स्थल पर लाक्षणिक परीक्षण आरंभ किए जाएंगे। परीक्षण स्थल (स्थलों), दूसरे परीक्षण स्थान की आचार समिति द्वारा नवाचार को संलेख के किए गए अनुमोदन को या किसी स्वतंत्र आचार समिति द्वारा किए गए अनुमोदन (जो परिशिष्ट VIII के अनुसार गठित हो) को स्वीकार किया जा सकता है, परन्तु अनुमोदन करने वाली आचार समिति (यां) ऐसे परीक्षण स्थल (लों) पर अध्ययन हेतु अपनी उत्तरदायित्व स्वीकार करने को इच्छुक हैं (हो) और ऐसा (ऐसे) परीक्षण स्थल (लों) इस प्रकार की इंतजाम और सभी परीक्षण स्थलों पर समान नवाचार को स्वीकार करने का (के) इच्छुक हो (हों)।
- (ii) सभी परीक्षण अन्वेषकों के पास समुचित अर्हताएं, प्रशिक्षण तथा अनुभव होना चाहिए और उन अन्वेषण तथा उपचार सुविधाओं तक उनकी पहुंच होनी चाहिए, जो प्रस्तावित परीक्षण नवाचार की दृष्टि से सुसंगत हो। सभी परीक्षण संबंधी चिकित्सीय (या दंत-चिकित्सा) निर्णयों के लिए एक योग्यताप्राप्त चिकित्सक (या दंत-चिकित्सक, जब उपयुक्त हो), जिम्मेदार हो जो परीक्षण के लिए अन्वेषक या उप-अन्वेषक हैं। नैदानिक परीक्षणों के लिये आंकड़ों का सृजन करने वाली प्रयोगशालाएं उत्तम प्रयोगशाला चलन के अनुरूप होगी। यदि देश से बाहर किसी अन्य प्रयोगशाला की सेवाएं या सुविधा ली जानी हों, तो उसका (उनके) नाम और पता (ते) और उपयोग की जाने वाली विशिष्ट सेवाओं का उल्लेख, नवाचार में किया जाएगा ताकि ऐसी प्रयोगशाला (ओं) और/या सुविधा (ओं) को लाक्षणिक परीक्षण से संबंधित नमूने भेजे जाने के लिए अनुज्ञापन अधिकारी की अनुमति प्राप्त की जा सके। सभी मामलों में, यदि परीक्षण के लिए ऐसी प्रयोगशाला / सुविधा (प्रयोगशालाओं)/सुविधाओं का प्रयोग की जाए, जो अन्वेषण के स्थल पर न हों, तो ऐसे स्थल (लों) पर परीक्षण आरंभ करने से पहले ऐसी प्रयोगशाला (ओं)/सुविधाओं के बारे में जानकारी अनुज्ञापन प्राधिकारी को दी जाएगी।
- (iii) किसी लाक्षणिक परीक्षण को आरंभ करने से पहले या उसके प्रक्रम के दौरान, नवाचार में संशोधन करना यदि आवश्यक हो, ऐसे सभी संशोधनों के बारे में, अध्ययन के लिए अनुमोदन प्रदान करने वाली आचार समिति का अनुमोदन अनुदत्त करने के पश्चात् लिखित रूप में अनुज्ञापन प्राधिकारी को सूचित किए जाएंगे। आचार समिति और अनुज्ञापन अधिकारी के पूर्व लिखित अनुमोदन के बिना नवाचार से किसी भी विचलन या उसमें परिवर्तन को क्रियान्वित नहीं किया जाएगा, सिवाए ऐसे मामलों के, जहाँ परीक्षण विषय (विषयों) को होने वाले खतरों को समाप्त किया जाना हो या जब परिवर्तन (नों) में केवल परीक्षण के तर्क सम्मत अथवा प्रशासनिक पहलू ही शामिल हो/हों। ऐसी सभी अपवादों के बारे में अनिवार्य रूप से तुरंत आचार समिति के साथ ही अनुज्ञापन प्राधिकारी को सूचना दी जाएगी। संलेख में प्रशासनिक तर्क सम्मत परिवर्तनों की सूचना अनुज्ञापन अधिकारी को 30 दिनों के भीतर अधिसूचित की जाएगी।

(2) प्रायोजक के उत्तरदायित्व :

- (i) लाक्षणिक परीक्षण का प्रायोजक गुणवत्ता आश्वासन और गुणवत्ता नियंत्रण प्रणालियों के कार्यान्वयन व उनके अनुरक्षण के लिए उत्तरदायी है, ताकि यह सुनिश्चित किया जा सके कि नवाचार के अनुसरण रिपोर्ट और दस्तावेज केंद्रीय औषधि मानक नियंत्रण संगठन, स्वास्थ्य सेवा महानिदेशालय, भारत सरकार द्वारा जारी किए गए उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों (गुड क्लिनिकल प्रैक्टिस गाइडलाइन्स) और सभी लागू कानूनी प्रावधानों का अनुपालन करते हुए लाक्षणिक परीक्षण किए जाएंगे, आंकड़े एकत्र किए जाएं साथ ही उनको दस्तावेजीकरण (रिकार्ड) किए जाएं और उनको साथ ही रिपोर्ट किया जाएगा। उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय और लागू विनियमों का अनुपालन सुनिश्चित करने के लिए मानक प्रचालन पद्धतियों का दस्तावेजीकरण किया जाएगा।
- (ii) प्रायोजक से अपेक्षा की गई है कि विहित की गई अवधियों पर लाक्षणिक परीक्षण की प्रास्थिति-रिपोर्ट अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रस्तुत की जाए।
- (iii) किसी भी कारण से, समय से पहले ही बंद किए जाने वाले अध्ययनों के मामले में, जिसके अन्तर्गत नई औषधि के प्रयोग को बढ़ाने में व्यावसायिक हित का अभाव भी है, एक सारांश रिपोर्ट तीन मास के अन्दर प्रस्तुत करनी होगी। इस सारांश रिपोर्ट में ये बातें दी जाने चाहिए – अध्ययन का संक्षिप्त विवरण, रोगियों की संख्या जिन्हें औषधि दी गयी, खुराक और औषधि देने की अवधि, प्रतिकूल औषधि की प्रतिक्रियाओं का ब्यौरा (परिशिष्ट 9), यदि कोई हों, तथा अध्ययन को छोड़ने या औषध प्रयोग पर आगे कार्यवाही न करने के कारण।
- (iv) लाक्षणिक परीक्षण के दौरान घटित किसी अप्रत्याशित गंभीर प्रतिकूल घटना की (उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों में यथा परिभाषा) से सूचना प्रायोजक द्वारा शीघ्रता से (14 कैलेंडर दिवसों के भीतर) अनुज्ञापन अधिकारी को और अध्ययन में शामिल अन्य अन्वेषक (कों) को दी जाएगी (परिशिष्ट XI देखें)।

(3) अन्वेषक (कों) के उत्तरदायित्व :

अन्वेषक, परीक्षण को नवाचार और उत्तम लाक्षणिक व्यवसाय दिशा-निर्देशों के अनुसार संचालन करने के लिए और परिशिष्ट VII में दिए गए वचन का पालन करने के लिए भी उत्तरदायी होगा (होंगे)। अन्वेषकों द्वारा उनके किए जाने वाले कार्यों के लिए, मानक संचालन प्रक्रियाओं को दस्तावेजीकृत करने की आवश्यकता होगी। परीक्षण में किसी विषय-वस्तु की भागीदारी के दौरान, अन्वेषक यह सुनिश्चित करेगा कि किसी भी प्रतिकूल घटना के घटने पर भागीदारी को पर्याप्त चिकित्सा देखभाल प्रदान की जाए। किसी भी गंभीर और अप्रत्याशित प्रतिकूल घटना के बारे में अन्वेषक 24 घंटों के भीतर प्रायोजक को रिपोर्ट करेगा (करेंगे) और घटना घटित होने के 7 कार्य दिवसों के भीतर उस आचार-शास्त्र समिति को सूचित करेगा (करेंगे) जिसने अध्ययन नवाचार को स्वीकृति प्रदान की थी।

(4) अनुप्रमाणित सहमति:

- (i) सभी परीक्षणों में, प्रत्येक अध्ययन-वस्तु (सब्जेक्ट) से प्राप्त एक स्वतंत्र रूप से दी गई, अनुप्रमाणित, लिखित सहमति प्राप्त करना अपेक्षित है। अन्वेषक के द्वारा अध्ययन के बारे में मौखिक रूप के साथ ही साथ रोगी-सूचना-पत्र का प्रयोग करते हुए और यह कार्य ऐसी भाषा में जो तकनीकी न हो तथा अध्ययन के विषय द्वारा समझी जा सके जानकारी उपलब्ध कराएगा। एक 'अनुप्रमाणित सहमति फार्म' का प्रयोग करके विषय की सहमति लिखित रूप से प्राप्त करेगा। रोगी सूचना-पत्र के साथ ही अनुप्रमाणित सहमति फार्म, दोनों ही, आचार समिति द्वारा अनुमोदित होंगे और तथा अनुज्ञापन प्राधिकारी को दिए जाएंगे। अनुप्रमाणित सहमति दस्तावेजों में कोई भी परिवर्तन को लागू करने से पहले, ऐसे परिवर्तनों को आचार-शास्त्र समिति द्वारा अनुमोदित होंगे और अनुज्ञापन प्राधिकारी को प्रस्तुत किए जाएंगे।

- (ii) जहाँ विषय वस्तु अनुप्रमाणित सहमति देने के योग्य में नहीं हैं (उदाहरणतया कोई चेतनशून्य व्यक्ति या अवयस्क अथवा ऐसे व्यक्ति जो गंभीर मानसिक रुग्णता अथवा निश्चिन्ता से ग्रस्त हों), वहाँ इसे किसी विधिक रूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि से प्राप्त किया जा सकता है (विधिक रूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि ऐसा व्यक्ति है, जो भारत की विधि (विधियों) में यथा उपबंधित जो, रोगी के लिए सहमति देने या किसी हस्तक्षेप के लिए प्राधिकृत करने हेतु है)। यदि प्राधिकृत विषय वस्तु अथवा उसका विधिक रूप से स्वीकार्य प्रतिनिधि लिखने/पढ़ने में असमर्थ है — तो अनुप्रमाणिक सहमति प्राप्त करने की संपूर्ण प्रक्रिया के दौरान एक निष्पक्ष साक्षी उपस्थित और उसके हस्ताक्षर सहमति प्रत्यक्ष में अनुप्रमाणिक होंगे।
- (iii) अध्ययन वस्तुओं के अनुप्रमाणिक सहमति दस्तावेज में शामिल किये जाने वाले आवश्यक तत्वों की एक जाँच सूची तथा अध्ययन वस्तु के लिये अनुप्रमाणिक सहमति फार्म का एक रूप विधान परिशिष्ट V में दिया गया है।

(5) आचार समिति के उत्तरदायित्व :

- (i) आचार समिति का यह उत्तरदायित्व है कि सभी परीक्षण विषय वस्तु के अधिकारों, सुरक्षा तथा कल्याण के लिए परीक्षण नवाचार की पुनर्विलोकन और अनुमोदन प्रदान करे। आचार-समिति, अध्ययन में भाग ले रहे सभी संवेदनशील विषयवस्तु के अधिकारों व सुरक्षा का विशेष देखभाल करेगी, उदाहरण के लिए क्रम संरचना के किसी समूहों के सदस्य (उदाहरणतया बंदी, सशस्त्र सेनाओं के कार्मिक, चिकित्सा, नर्सिंग और फार्मसी शैक्षिक संस्थाओं के कर्मचारी), वृद्ध, छात्र, असाध्य बीमारियों वाले रोगी, बेरोजगार या दरिद्र व्यक्ति, आपात्कालीन परिस्थितियों वाले रोगी, मानव जातीय अल्पसंख्यक समूह, बेघर लोग, घुमंतू, शरणार्थी, अवयस्क या अथवा दूसरे असमर्थ लोग जो व्यक्तिगत तौर पर सहमति देने में सक्षम न हों। आचार-शास्त्र समिति (यों) को 'भाषिक संचालन प्रक्रियाओं' का दस्तावेजीकृत करेगी और अपनी कार्यवाहियों का रिकार्ड रखेगी।
- (ii) आचार-समिति (यों) को उचित अंतरालों पर परीक्षणों की निरंतर अवलोकन करनी चाहिए जिसके लिए वे नवाचार (रों) का पुनर्विलोकन करेगी। पुनर्विलोकन—अन्वेषकों द्वारा प्रस्तुत की गई आवधिक अध्ययन प्रगति रिपोर्टें और/या मानीटरिंग तथा प्रायोजक द्वारा प्रस्तुत की गई आंतरिक लेखा-परीक्षा रिपोर्टें और/या अध्ययन स्थलों का दौरा दी गई रिपोर्टें पर आधारित हो सकेंगे।
- (iii) यदि आचार-समिति, किसी परीक्षण नवाचार को प्रदान किए गए अपने अनुमोदन को प्रतिस्तरण करती है, तो उसे ऐसा करने के कारणों को अभिलिखित करना होगा और तुरंत अन्वेषक और साथ ही अनुज्ञापन प्राधिकारी को ऐसे विनिश्चय की सूचना देगा।

(6) मानव औषध विज्ञान (चरण 1) :

- (i) इस चरण में अध्ययनों का उद्देश्य — मानव (यों) को किसी अन्वेषणात्मक नई औषधि को आरंभिक रूप से देने में निहित सुरक्षा और सहनीयता का आकलन करना है। विकास के इस चरण के अध्ययनों का उद्देश्य प्रायः गैर चिकित्सीय हैं और उन्हें स्वयंसेवी (विषय वस्तुओं) या कतिपय प्रकार के रोगियों पर किया जा सकेगा। सामान्यतः उल्लेखनीय विषाक्तता संभावना के साथ औषधियों, उदाहरण के लिए, कोशिका-विषाक्त औषधियों का रोगियों पर अध्ययन किया जाता है। चरण 1 परीक्षण में ऐसे अन्वेषकों द्वारा चलाए जाने के अधिमान्यतः दी जाएगी, जो लाक्षणिक औषध-विज्ञान में प्रशिक्षित हों और जिन्हें विषयवस्तुओं की निकट से निगरानी करने व मॉनिटर करने की आवश्यक सुविधाएं सुलभ हों।
- (ii) चरण 1 में अध्ययन में संचालित प्रायः एक या निम्नलिखित उद्देश्यों के संयोजन में से आशय से होगा :—
- (क) अधिकतम सह्य मात्रा : अपेक्षित सहायता के अवधारणा के लिए बाद के लाक्षणिक अध्ययनों आवश्यकता और प्रसिद्ध

प्रतिक्रियाओं की प्रवृत्ति जो प्रत्याशित किए जा सकते हैं, का अवधारण करना। इन अध्ययनों के अन्तर्गत एकल मात्रा और बहुत सी मात्राओं देना, दोनों सम्मिलित हैं।

- (ख) फार्माकोकाइनेटिक्स (औषध गतिकी विज्ञान), अर्थात्, औषध के अवशोषण, वितरण, उपापचय और उत्सर्जन का लक्षण वर्णन है। यद्यपि ये अध्ययन समीकरण विकास में समर्थन को और भिन्न आयु वर्गों समूह को समर्थ मात्रा सिफारिशों में औषधि गतिकी मानदंड को अवधारण करनेके लिए; विकास योजना के दौरान जारी रखे जाएंगे।
- (ग) फार्माकोडायनेमिक्स (औषध क्रिया विज्ञान) : औषधि और अध्ययन के पूरा होने के आधार पर औषधिक्रिया विज्ञान संबंधी अध्ययन तथा औषधि रक्त स्तर संबंधी अध्ययन (औषध गतिकी/औषध क्रिया विज्ञान अध्ययन) स्वस्थ स्वयंसेवक विषयवस्तु या लक्ष्य बीमारी वाले रोगियों में किए जा सकेंगे हैं। यदि सक्रियता और सामान्य प्रभाव क्षमता के समुचित विधि मान्य संकेत हों, तो रोगियों से प्राप्त किए गए औषधिक्रिया विज्ञान संबंधी आंकड़ों का प्रयोग मात्रा मार्गदर्शन करने के लिए किया जा सकेगा और मात्रा (पथ्यापथ्य नियमों) को बाद के अध्ययनों में अनुप्रयुक्त किया जाएगा।
- (घ) औषध सक्रियता का प्रारंभिक मापन : सक्रियता या संभाव्य उपचारात्मक लाभ के प्रारंभिक अध्ययन चरण 1 में एक द्वितीयक उद्देश्य के तौर पर, किए जा सकेंगे। साधारणतया ऐसे अध्ययन बाद के चरणों में किए जाते हैं, किंतु जब इस प्रारंभिक चरण में ही रोगियों से औषधि उच्छेदन कराने की लघु अवधि में औषधि सक्रियता सुगमता से मापी जा सके तो ये उपयुक्त हो सकेंगे हैं।

(7) उपचारात्मक खोजी परीक्षण (चरण 2)

- (i) चरण 2 परीक्षणों का प्राथमिक उद्देश्य अध्ययन के अधीन रोगियों में किसी विशिष्ट उपदर्शन या उपदर्शनों के लिए किसी औषधि की प्रभावकारिता का मूल्यांकन करना और साथ ही औषधि से सहबंध सामान्य अल्पकालीन के गौण प्रभावों और जोखिमों का पता लगाना है। चरण 2 के अध्ययनों में विशिष्ट रूप से ऐसे रोगियों के समूह पर किए जाते हैं। जिनका चुनाव अपेक्षाकृत सीमित मानदंडों के द्वारा किया गया हो, जिससे उनका समूह सांकेक्षता रूप से सजातीय जनसंख्या के हों। इन अध्ययनों को ध्यानपूर्वक मानीटर किया जाएगा। इस चरण का एक महत्वपूर्ण लक्ष्य चरण 3 के परीक्षणों के लिए मात्रा (ओं) और पथ्यापथ्य नियमों का अवधारणा करना है। चरण 2 में प्रयोग की जाने वाली मात्राओं प्रायः (लेकिन हमेशा नहीं), चरण 1 में उपयोग की जाने वाली उच्चतम मात्राओं से कम नहीं होगी
- (ii) चरण 2 अध्ययनों के अतिरिक्त उद्देश्य — चरण 2 या चरण 3 में आगे के अध्ययनों के लिए संभावित अध्ययन अंतः बिंदुओं, उपचारात्मक पथ्यापथ्य नियमों (जिनमें साथ-साथ चलने वाले चिकित्सा भी हैं) और लक्ष्य जनसंख्याओं (उदाहरणार्थ, मध्यम वायरस-गम्भीर रोग) का मूल्यांकन भी हो सकेगा। इन उद्देश्यों को खोजी विश्लेषणों, आंकड़ों के उप-समूहों की जांच तथा परीक्षणों में अनेक अतः बिंदुओं को शामिल करके प्राप्त किया जा सकेगा।
- (iii) यदि आवेदन औषध के बहु-राष्ट्रीय लाक्षणिक विकास के भाग के तौर पर लाक्षणिक परीक्षण चलाने के लिए है, तो स्थानों और रोगियों की संख्या के साथ-साथ इस प्रकार के परीक्षणों का भारत में किए जाने का औचित्य अनुज्ञापन प्राधिकारी को दिया जाएगा।

(8) उपचारात्मक पुष्टिकारी परीक्षण (चरण 3)

- (i) चरण 3 के अध्ययनों का प्राथमिक उद्देश्य के उपचारात्मक लाभ (भों) का प्रदर्शन या उनकी पुष्टि करना है। चरण 3 में अध्ययन, चरण 2 में संचित किए गए प्रारंभिक साक्ष्य की पुष्टि को अभिहित करने के लिए औषधि आशयित उपदर्शन में तथा प्राप्तकर्ता जनसंख्या में उपयोग किए जाने के लिए सुरक्षित और प्रभावकारी है। इन अध्ययनों का आशय, विपणन के लिए अनुमोदन हेतु पर्याप्त आधार उपलब्ध कराना है। चरण 3 के अध्ययनों में मात्रा-प्रतिक्रिया

संबंध (मात्रा, रक्त में औषधि की सांद्रता और लाक्षणिक प्रतिक्रिया में संबंध), ज्यादा व्यापक जनसंख्या में औषधि के उपयोग, रोग के विभिन्न अवस्थाओं में औषध के उपयोग, या दूसरी औषधि (यों) के संयोजन में औषधि की सुरक्षा और प्रभावकारिता के बारे में और खोज भी की जाएगी।

- (ii) जिन औषधों को लंबी अवधियों तक दिए जाने का आशय है, उनके संबंध में ऐसे परीक्षण, जिनमें लंबे समयों तक औषधों का सेवन करना पड़ता है, साधारणतया चरण 3 में औषधि को उच्छन्न का विस्तार अंकलित है, यद्यपि उन्हें चरण 3 में प्रारंभ किया जा सकेंगे। चरण 3 में अध्ययन, औषधि के उपयोग के लिए पर्याप्त अनुदेश को समर्थन प्रदान करने के लिए आवश्यक सूचना को पूरा करने के लिए जाएंगे। (विहित)।
- (iii) भारत से बाहर नई औषधियों के अनुमोदन में, चरण 3 के अध्ययन चलाए जाने की आवश्यकता होती है, जो प्राथमिक रूप से इसलिए किए जाते हैं कि विहित जानकारी में की गई सिफारिश के अनुसार जब औषध का उपयोग करने पर, भारतीय रोगियों में उसकी प्रभावकारिता और सुरक्षा से संबंधित रण्य जुटाए जा सकें। भारतीय विषय वस्तुओं पर चरण 3 अध्ययन चलाने से पहले, अनुज्ञान अधिकारी औषधिगतिकी या औषधिक्रिया विज्ञान संबंधी अध्ययन शुरू करने अपेक्षा यह सत्यापन करने के लिए कर सकेगा है कि भारतीय जनसंख्या में सृजित किए गए आंकड़े, विदेशों में पहले ही सृजित आंकड़ों के साथ सामंजस्य में हैं।
- (iv) यदि आवेदन औषधि के बहु-राष्ट्रीय लाक्षणिक विकास के भाग के रूप में लाक्षणिक परीक्षण चलाने के लिए है, तो स्थानों और रोगियों की संख्या तथा इस प्रकार के परीक्षणों को भारत में किए जाने का औचित्य आवेदन के साथ अनुज्ञापन प्राधिकारी को दिया जाएगा।

(9) विपणन-पश्चात् परीक्षण (चरण 4) :-

विपणन पश्चात् परीक्षण ऐसे अध्ययन हैं (नियमित निगरानी से भिन्न) जो औषधि के अनुमोदन के पश्चात् किए जाते हैं और अनुमोदित उपदर्शन (नों) से संबंधित होते हैं। यह परीक्षण औषध में निहित सुरक्षा, उसकी प्रभावकारिता और मात्रा की परिभाषा के पूर्व-प्रदर्शन से परे तक किया जाएगा। इन परीक्षणों को नई औषधि का अनुमोदन के समय, हो सकता है आवश्यक न समझा गया हो, किंतु औषध उपयोग को आदर्शतम बनाने के लिए, अनुज्ञापन प्राधिकारी इनकी अपेक्षा कर सकेगा है। ये किसी भी प्रकार के हो सकेंगे, किंतु इनका विधिमान्य वैज्ञानिक उद्देश्य होगा। चरण 4 के परीक्षणों के अन्तर्गत अतिरिक्त औषध-औषध अतः क्रिया(ए), खुराक-प्रतिक्रिया या सुरक्षा अध्ययन और अनुमोदित प्रतिदर्शन (नों) के अर्धिन प्रयोग को समर्थन प्रदान करने के लिए अनिहित किए गए परीक्षण भी हैं, उदाहरणार्थ, मृत्यु-दर/अवस्थता-अध्ययन, जानपदिक रोगिक के अध्ययन, आदि।

3. विशेष जनसमुदायों में अध्ययन

यदि औषध के लाक्षणिक गुणों और इसके अनुमानित उपयोग पैटर्न की दृष्टि से प्रांसगिक हो, तो बच्चों, गर्भवती महिलाओं, स्तन्यदा महिलाओं, वृद्ध रोगियों, जिनके गुरदे अथवा अन्य अंग प्रणालियों के निष्कल रोगियों और जो साथ-साथ कोई और विशिष्ट चिकित्सा की अपेक्षा हैं, के संबंध में औषध के उपयोग के समर्थन में जानकारी प्रस्तुत करें। औषध उत्पाद के संबंध में किया गया कोई भी ऐसा दावा, जो इस अनुसूची से पहले की मदों के अधीन प्रस्तुत किए गए आंकड़ों पर आधारित न हो, अनुसूची की इस मद के अधीन शामिल अध्ययनों द्वारा समर्थित होगा। (परिशिष्ट 1 मद, 8.3 देखें)।

(1) जराचिकित्सा (वृद्धों की चिकित्सा)

चरण 3 लक्षणिक परीक्षणों के अन्तर्गत (और प्रायोजक के विकल्प से चरण 2 परीक्षणों में) तर्कसंगत संख्या में वृद्ध रोगियों

को शामिल किया जाएगा, यदि

- (क) जिस रोग का इलाज करने का आशय है, उसके लक्षण पर बुढ़ापे से संबंधित किसी रोग हो, या
- (ख) जिस जनसमुदाय का इलाज किया जाना है, उसमें पर्याप्त संख्या में वृद्ध रोगियों के होने की बात मालूम हो, या
- (ग) जब इस संभावना के विशिष्ट कारण हों कि वृद्ध लोगों में सामान्यतः पाई जानी वाली दशाएं सामने आयेंगी, या
- (घ) जब नए औषध से गैर-वृद्ध रोगी की तुलना में वृद्ध रोगी द्वारा दिखाई जाने वाली प्रतिक्रिया में तुलना करना है। (सुरक्षा और प्रभावकारिता के संबंध में)।

(2) बाल-चिकित्सा

- (i) नए औषधि विकास कार्यक्रम में बाल-चिकित्सा संबंधी अध्ययनों का समय-निर्धारण औषधीय उत्पाद, उपचार की जा रही बीमारी के प्रकार, सुरक्षा संबंधी विचार और उपलब्ध उपचारों की प्रभावकारिता तथा सुरक्षा पर निर्भर करेगा। किसी औषधि का बच्चों में प्रयोग किए जाने की प्रत्याशा हो, उसके लिए मूल्यांकन उपयुक्त आयु वर्ग में किया जाएगा। जब लाक्षणिक विकास में बाल संबंधी अध्ययनों को सम्मिलित करना हो तो छोटे बच्चों और फिर शिशुओं पर परीक्षण का विस्तार करने से पूर्व बड़े बच्चों पर परीक्षण प्रारम्भ करना प्रायः उपयुक्त होगा।
- (ii) यदि नई औषधि प्रधानतः या अनन्य रूप से प्रभावित बाल-चिकित्सा रोगियों की बीमारियों के लिए है, तो प्रारम्भिक सुरक्षा तथा सहनशीलता संबंधी आंकड़ों के सिवाय लाक्षणिक परीक्षण आंकड़े बाल-चिकित्सा वर्ग में सृजित किए जाएंगे जो स्वाभाविक रूप से वयस्कों से प्राप्त होंगे, जब तक वयस्कों में ऐसे प्रारम्भिक सुरक्षा अध्ययनों से कुछ उपयोगी सूचना प्राप्त न हो या उन्हें अनुपयुक्त खतरों में न डाला जाए।
- (iii) यदि नई औषधि का प्रयोग, वयस्क और बाल रोगियों, दोनों में ही ऐसे गंभीर या जीवन को खतरे में डाल देने वाले रोगों के उपचार में किए जाने को आशय है, जिसके लिए वर्तमान में कोई उपचारसमक विकल्प मौजूद न हो अथवा सीमित विकल्प मौजूद हों, तो लाक्षणिक परीक्षणों के आरम्भ में बाल समुदायों को सम्मिलित किया जाएगा और उसके बाद आरंभिक सुरक्षा आंकड़ों और संभावित लाभों के तार्किक साक्ष्य का निर्धारण किया जाएगा। इन परिस्थितियों में जहाँ यह संभव न हो, आंकड़ों के अभाव के बारे में औचित्य ब्यौरे दिए जाएंगे।
- (iv) यदि नई औषधि में बाल-चिकित्सा रोगियों में उपयोग करने की क्षमता है तो बाल-चिकित्सा संबंधी अध्ययन किए जाएंगे। यदि सुरक्षा सरोकार है, इन अध्ययनों को वयस्कों में (लाक्षणिक) विकास के विभिन्न चरणों में या विपणन पश्चात् निगरानी के शुरू किया जा सकेगा। जहाँ पर आवेदन प्रस्तुत करते समय बाल-चिकित्सा आंकड़े सीमित हों, उन मामलों में वहाँ बच्चों में उपयोग करने के लिए विपणन प्राधिकार प्रदत्त करने के उपरान्त बाल-चिकित्सा रोगियों में अधिक आंकड़ों की प्रत्याशा होगी।
- (v) बाल-चिकित्सा के अन्तर्गत अध्ययनों में निम्नलिखित होंगे:-
 - (क) लाक्षणिक परीक्षण
 - (ख) वयस्कों में किए गए वयस्क सूत्रीकरण के साथ बाल-चिकित्सा सूत्रीकरण की अपेक्षाकृत जैव-समसंयोजकता संबंधी तुलना, और
 - (ग) सभी आयु वर्ग के ऐसे बाल-चिकित्सा रोगियों में, जिनमें औषध का उपयोग किए जाने की संभावना है,

मात्रा का चयन करने के लिए निश्चित औषधि गतिकी अध्ययन (अध्ययनों) के अधीन रोग वाले बाल-चिकित्सा जनसमुदाय में ये अध्ययन किए जाने चाहिए।

- (vi) यदि नई औषधि बाल-चिकित्सा जनसमुदाय के लिए एक प्रमुख उपचारात्मक विकास है, तो औषध विकास में अध्ययन प्रारम्भ किए जाएंगे और यह आंकड़ा नई औषधि अनुप्रयोग के साथ प्रस्तुत किया जाएगा।
- (vii) बाल-चिकित्सा विषय लिखित अनुप्रमाणिक सहमति प्रदान करने के लिए विधिक रूप से असमर्थ हैं और वे लाक्षणिक अध्ययनों में उनकी भागीदारी के लिए जिम्मेदारी लेने के लिए अपने माता-पिता/विधिक अभिभावक पर निर्भर होते हैं। लिखित अनुप्रमाणिक सहमति माता-पिता/विधिक संरक्षकों से प्राप्त की जाएगी। तथापि, सभी बाल-चिकित्सा भागीदारों को किसी भाषा में जिसको वे समझ सकें, उस अध्ययन के बारे में यथासंभव पूर्ण रूप से सूचित किया जाएगा। जहां उपयुक्त हो, बाल चिकित्सा भागीदारों को अध्ययन में नामांकन के लिए अतिरिक्त अनुमति देनी होगी। परिपक्व अवयवों तथा किशोरों को पृथक्: परिकल्पित लिखित अनुमति प्ररूप पर व्यक्तिगत रूप से हस्ताक्षर और तारीख लिखनी होगी। यद्यपि अध्ययन से नाम वापस लेने की भागीदार की इच्छा का आदर किया जाएगा जिनमें गंभीर या जीवन को जोखिम में डालने वाली बीमारियों के लिए उचारात्मक अध्ययन में ऐसी परिस्थितियां हो सकती हैं जिनको अन्वेषक और माता-पिता/विधिक संरक्षक के राय में अध्ययन में बाल-चिकित्सा रोगी के भाग लेने में असमर्थ रहने से उनका कल्याण जोखिम में पड़ जाएगा। इस स्थिति में, अध्ययन में भाग लेने की अनुमति देने के लिए पैतृक/विधिक संरक्षक की मंजूरी पर्याप्त होगी।
- (viii) बाल-जन समुदाय में किए गए लाक्षणिक परीक्षणों के लिए, पुर्नविलोकन आचार समिति में ऐसे सदस्यों को सम्मिलित किया जाएगा जिन्हें बाल-चिकित्सा, आचार-शास्त्र, लाक्षणिक और मनो-सामाजिक मुद्दों का अच्छा ज्ञान हो।

(3) गर्भवती अथवा स्तन्यदा महिलाएं:

- (i) गर्भवती अथवा स्तन्यदा महिलाओं को लाक्षणिक परीक्षणों में केवल तभी सम्मिलित किया जाएगा जब औषधि गर्भवती/स्तन्यदा या भ्रूण/दूध पीने वाले शिशुओं द्वारा उपयोग किए जाने के लिए आशयित हो और जब गर्भ-रहित अथवा दूध न पिलाने वाली महिलाओं से सृजित आंकड़े उपयुक्त नहीं होते हैं।
- (ii) गर्भावस्था के दौरान उपयोग करने के लिए आशयित नई औषधियों के लिए, गर्भावस्था, भ्रूण और बच्चों पर (उस औषधि के लिए उपयुक्त अवधि से संबंधित) अनुवर्ती, आंकड़े अपेक्षित होंगे। जहां लागू मानव दूध में औषध का उत्सर्जन और इसके उपापचय की जांच की जाएगी और औषधि के बारे में, भविष्यवाणी किए गए औषध-विज्ञान संबंधी प्रभावों के लिए शिशुओं को मानीटर किया जाएगा।

4. विपणन पश्चात् निगरानी :

- (i) उत्पाद को अनुमोदित मिलने के पश्चात् जब एक बार नए उपयोगों का विपणन किया जाएगा तो उनकी लाक्षणिक सुरक्षा के लिए सूक्ष्मता से मानीटर किए जाएंगे। आवधिक निम्नलिखित क्रम में आवधिक सुरक्षा अद्यतन रिपोर्टें (पी एस यू आर) प्रस्तुत करेगा :
 - (क) समुचित स्रोतों से सभी प्रासंगिक नई सूचना की रिपोर्ट।
 - (ख) रोगी उच्छन से इन आंकड़ों का सम्बन्ध।
 - (ग) विभिन्न देशों में बाजार प्राधिकरण की परिस्थिति और सुरक्षा से संबंधित किसी उल्लेखनीय फेरफार का

संक्षेप; और

- (घ) उत्पाद के प्रयोग को आदर्शतम बनाने के लिए उत्पाद सूचना में बदलाव किये जाने की सूचना।
- (ii) नई औषधियों के लिए सभी मात्रा के प्ररूप और विनिमित्तियां के साथ यही उपदर्शनों तथा एक ही आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट में शामिल किये जाएंगे। एक ही आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट के भीतर विभिन्न मात्रा विधियों, उपदर्शनों या पृथक-जनसंख्या वर्ग के लिए आंकड़े अलग से दिए जाएंगे।
- (iii) सभी प्रासंगिक लाक्षणिक और गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों में केवल रिपोर्ट की अवधि (अंतराल आंकड़े) ही शामिल किये जाएंगे। आवेदक को औषध की स्वीकृति प्रदान किये जाने के पश्चात्, पहले दो वर्षों तक प्रत्येक छः माह में आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट प्रस्तुत किये जाएंगे। तत्पश्चात् अगले दो वर्षों के लिए वार्षिक रूप से आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट प्रस्तुत किये जाएंगे। यदि अनुज्ञापन प्राधिकारी जन स्वास्थ्य के हित में ऐसा करना आवश्यक समझता है, तो आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट को प्रस्तुत करने की कुल अवधि में वृद्धि करेगा। अनुज्ञापन प्राधिकारी को किसी अवधि के लिए देय रिपोर्ट की अवधि के अंतिम दिन से 30 कलेन्डर दिवसों के भीतर प्रस्तुत करना अनिवार्य होगा। तथापि, गंभीर अप्रत्याशित प्रतिकूल प्रतिक्रियाओं वाले सभी मामलों को, आवेदक द्वारा जानकारी को शुरू में प्राप्त होने के 15 दिनों के भीतर अनुज्ञापन प्राधिकारी को बताना अनिवार्य है। यदि विपणन का अनुमोदन प्राप्त कर लेने के पश्चात् आवेदक द्वारा नए औषधि के विपणन में देरी की जाती है, तो इस प्रकार के आंकड़ों को स्थगित आधार पर उपलब्ध कराना होगा, जिसकी अवधि नई औषधि के विपणन समय से आरंभ होगी।
- (iv) सुरक्षा मुद्दों की जाँच करने के लिए विशिष्ट रूप से योजित या चलाये गए अध्ययनों का विवरण आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट में दिया जाएगा।
- (v) किसी आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट को निम्न प्रकार तैयार किया जाना चाहिए —
- (क) एक शीर्षक पृष्ठ में :
- उत्पाद का आवधिक सुरक्षा अघटन रिपोर्ट, आवेदक का नाम, रिपोर्ट में शामिल अवधि, नई औषधि की स्वीकृति की तारीख, नई औषधि के विपणन की तारीख और रिपोर्ट करने की तारीख का उल्लेख होगा
- (ख) प्रस्तावना,
- (ग) वर्तमान वैश्विक बाजार प्राधिकरण प्रास्थिति,
- (घ) सुरक्षा कारणों के लिए की गयी अघटन कार्यवाहियाँ,
- (ङ) संदर्भ सुरक्षा जानकारी में परिवर्तन,
- (च) प्राक्कलित रोगी उच्छेदन,
- (छ) व्यक्तिगत मामला इतिहासों का प्रस्तुतीकरण,
- (ज) अध्ययन,
- (झ) अन्य जानकारीयाँ
- (ञ) समग्र सुरक्षा मूल्यांकन,
- (ट) निष्कर्ष,
- (ठ) परिशिष्ट — संकेत मात्रा, भेषज विज्ञान तथा अन्य सम्बन्धित सूचना सामग्री

5. विशेष अध्ययन : जैव उपलब्धता जैव समानता अध्ययन।

- (i) विश्व में अन्यत्र में अनुमोदित किए गए और सुव्यवस्थित रूप से अवशोषित औषधियों के लिए, जहां कहीं लागू हो, सुव्यवस्थित रूप से उपलब्ध सूत्रीकरण के साथ जैव-समानता के अध्ययन चलाए जाएंगे। ये अध्ययन औषध देने हेतु समान बनाई गई दशाओं के अधीन किए जाएंगे। सुव्यवस्थित अवशोषण की सीमा से संबंधित आंकड़ों की अपेक्षा ऐसे सूत्रीकरणों के लिए की जा सकेगी जो दैहिक अवशोषण के लिए तैयार किए गए सूत्रीकरणों के अलावा दूसरे प्रयोजनों हेतु तैयार किए गए हों।
- (ii) मुंह से औषधि लेने के पश्चात्, अवशोषण पर भोजन के प्रभाव का मूल्यांकन किया जाएगा। सभी मुंह से ली जाने वाली सभी ठोस मात्रा निर्धारण के मामले में विलयन (घुलने संबंधी) अध्ययनों के आंकड़े भी प्रस्तुत किए जाएंगे।
- (iii) नई औषधि के आवेदन के साथ विलयन और जैव-उपलब्धता आंकड़ों में अनिवार्यतः ऐसी जानकारी उपलब्ध कराई जाएगी, जिससे यह आश्वासन मिलता हो कि विपणन हेतु मांग किए गए सूत्रीकरण (णों) में जैव-समानता है अथवा जिससे इन दो प्रकार के सूत्रीकरणों के बीच जैव-उपलब्धता तथा मात्रा निर्धारण का सहसंबंध स्थापित होता हो। (परिशिष्ट I, मद 8.1, 8.2 और 8.3 देखें)।
- (iv) सभी जैव-उपलब्धता और जैव-समानता अध्ययन, यथाविहित जैव-उपलब्धता और जैव-समानता अध्ययनों के लिए दिशानिर्देशों के अनुसार ही चलाए जाएंगे।

टिप्पणी :- इस अनुसूची में बताई गई आंकड़ा अपेक्षाओं से, नई औषधि (नियम 122 - ड0 के तहत यथा-परिभाषित)के बारे में बिक्री की अनुमति से पहले उसकी प्रभाव क्षमता, सुरक्षा और उपचारात्मक औचित्य का मूल्यांकन करने हेतु पर्याप्त जानकारी उपलब्ध होने की आशा है। नई औषधियों और रोग (गों) की प्रकृति के अनुसार, अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा अतिरिक्त जानकारी की मांग की जा सकेगी। नई औषधि के आवेदन के समर्थन में प्रस्तुत किए गए आंकड़ों और दस्तावेजों की प्रामाणिकता को आवेदक प्रमाणित करेगा। यदि ऐसे आंकड़े या ऐसे दस्तावेजों की विषय-वस्तु संदेहास्पद चरित्र की पाई जाती हैं तो अनुज्ञापन प्राधिकारी के पास किसी भी आंकड़े या किसी भी दस्तावेज (जों) को अस्वीकृत करने का अधिकार सुरक्षित होगा।

परिशिष्ट 1

देश में विपणन के लिए नए औषधों के लाक्षणिक परीक्षण/आयात/विनिर्माण करने के लिए आवेदन पत्र के साथ प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़े:

1. प्रस्तावना

औषध का संक्षिप्त विवरण तथा चिकित्सीय श्रेणी, जिससे यह संबंधित है

2. रासायनिक और भेषज संबंधी सूचना:

2.1 सक्रिय संघटकों के बारे में सूचना

औषध सूचना (प्रजातिगत नाम, रासायनिक का नाम, आई. एन. एन.) और

2.2 भौतिक रसायन आंकड़े

क. रासायनिक नाम और संरचना

आनुभाविक सूत्र

आवणिक भार

ख. भौतिक गुण

विवरण

विलेयता,

आवर्तन

विभाजन गुणांक

पृथक्करण स्थिरांक

2.3 विश्लेषणात्मक आंकड़े

मौलिक विश्लेषण

स्थूल स्पेक्ट्रम

एन. एम. आर. स्पेक्ट्रा

आई. आर. स्पेक्ट्रा

यू. वी. स्पेक्ट्रा

बहुरूपी पहचान

2.4 पूर्ण मोनोग्राफ विनिर्देश में निम्नलिखित शामिल हैं—

पहचान

अशुद्धियों की पहचान / परिमाणन

प्रतिबिम्ब रूपी शुद्धता

विश्लेषण

2.5 विधिमान्यकरण

विश्लेषण पद्धति

अशुद्धि अनुमान पद्धति

अवशिष्ट विलायक / अन्य वाष्पशील अशुद्धियों (ओ वी आई) के आंकलन की पद्धति

2.6 स्थिरता अध्ययन (विस्तृत विवरण के लिए परिशिष्ट 9 देखें)

अन्तिम निर्मुक्त विनिर्देशन

संदर्भ मानक लक्षण-वर्णन

सामग्री सुरक्षा डाटा शीट

2.7 सूत्रीकरण संबंधी आंकड़े :

मात्रा निर्धारण का स्वरूप

संयोजन

प्रधान विनिर्माण सूत्र

सूत्रीकरण के ब्यौरे (जिसके अन्तर्गत अक्रियात्मक संघटक भी हैं)

अन्तः प्रक्रिया गुणवत्ता नियंत्रण जांच

अन्तिम उत्पाद विनिर्देशन

अनुपान संगतता अध्ययन

विश्लेषणात्मक पद्धति का विधिमान्यकरण

अन्तर्राष्ट्रीय ब्राण्ड (ब्राण्डों) या अनुमोदित भारतीय ब्राण्डों, यदि लागू हों, के साथ तुलनात्मक मूल्यांकन

पैक प्रस्तुतीकरण

विलयन

विश्लेषण

अशुद्धियां

अन्तःवस्तु एक समानता

पी एच

बल अपकर्ष अध्ययन

प्रस्तावित भण्डारण परिस्थितियों में बाजार के अभीष्ट पैक में स्थिरता मूल्यांकन

पैकिंग विनिर्देशन

प्रक्रिया विधिमान्यकरण

जब आवेदन केवल लाक्षणिक परीक्षणों के लिए हो, तो लाक्षणिक परीक्षण की अवधि के लिए अन्तर्राष्ट्रीय गैर-स्वामित्व नाम (आई एन. एन) या जातीय नाम, औषध श्रेणी मात्रा निर्धारण का प्ररूप तथा आशयित पात्र-बन्दी प्रणाली में डाटा समर्थित स्थिरता (मद सं. 2.1, 2.3, 2.6, 2.7 में शामिल सूचना) अपेक्षित होगी।

3. पशु औषध-विज्ञान (विस्तृत जानकारी के लिए परिशिष्ट 4 देखें)

3.1 सार

3.2 विशिष्ट भेषजीय क्रियाएं

3.3 सामान्य भेषजीय क्रियाएं

3.4 अनुवर्ती तथा पूरक सुरक्षा भेषज विज्ञान अध्ययन

3.5 भेषज — गतिकी: समावेशन, वितरण, चपायचय, उत्सर्जन

4. पशु विष-विज्ञान : (विस्तृत जानकारी के लिए परिशिष्ट 3 देखें)

4.1 सामान्य पहलू

4.2 क्रमबद्ध विषाक्तता अध्ययन

4.3 नर प्रजनन-क्षमता अध्ययन

4.4 मादा प्रजनन और विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन

4.5 स्थानीय विषाक्तता

4.6 ऐलर्जीनिसिटी / अतिसंवेदनशीलता

4.7 जाति विषाक्तता

4.8 कार्सिनोजेनिसिटी

5. मानव / लाक्षणिक औषध — विज्ञान (चरण 1) :

5.1 सार

5.2 विशिष्ट भेषजीय प्रभाव

- 5.3 सामान्य भेषजीय प्रभाव
- 5.4 भेषज — गतिकी: समावेशन, वितरण, चपायचय, उत्सर्जन
- 5.5 औषध — क्रिया / औषध कार्यकलाप का आरम्भिक मापना
6. चिकित्सीय अन्वेषात्मक परीक्षण (चरण 2)
 - 6.1 सार
 - 6.2 अध्ययन रिपोर्ट (रिपोर्ट) जैसा कि परिशिष्ट 2 में दी गई है।
7. उपाचारात्मक पुष्टिकारक परीक्षण (चरण 3)
 - 7.1 सार
 - 7.2 स्थलों और अन्वेषकों की सूची बनाने सहित विशिष्ट अध्ययन रिपोर्ट
8. विशेष अध्ययन :
 - 8.1 सारांश
 - 8.2 जीव — उपलब्धता / जीव-समसंयोजकता
 - 8.3 अन्य अध्ययन उदाहरणार्थ जराचिकित्सा, बाल चिकित्सा, गर्भवती या दूध पिलाने वाली महिलाएं
9. दूसरे देशों में विनियामक स्तर :
 - 9.1 वो देश, जहां पर औषध :-
 - क. विपणन किया जाता है
 - ख. अनुमोदित की जाती है
 - ग. आई. एन. डी. के अनुसार अनुमोदित की जाती है
 - घ. वापस लेना, कारण सहित, यदि कोई हों।
 - 9.2 देश जहां के बाजार में विपणन अनुमोदित किया गया है उपयोग पर प्रतिबंध, यदि कोई हो।
 - 9.3 मुफ्त बिक्री प्रमाण पत्र अथवा विश्लेषण का प्रमाण पत्र, यथा उपयुक्त
10. विहित सूचना
 - 10.1 प्रस्तावित पूर्ण विहित सूचना
 - 10.2 लेबलों तथा डिब्बों का प्रारूप
11. नमूने और परीक्षण नवाचार
 - 11.1 परीक्षण नवाचार / नवाचारों, पूर्ण अशुद्धि रूपरेखा तथा निर्मुक्त विशिष्टियों सहित शुद्ध औषध पदार्थ तथा अंतिम उत्पाद के नमूने (50 लाखणिक मात्राओं के बराबर अथवा यदि अनुज्ञापन प्राधिकारी द्वारा विहित किया गया हो तो अधिक लाखणिक मात्रा)

टिप्पण:

- (1) सभी मर्दे समस्त औषधों के लिए लागू नहीं हो सकती हैं। स्पष्टीकरण के लिए अनुसूची म का संदर्भ देखें
- (2) इस अनुसूची में संदर्भित पाठ लाखणिक परीक्षणों के लिए आवेदन पत्र के साथ प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़ों के लिए देखें।

परिशिष्ट 1—क

देश में विपणन के लिए पूर्व अनुमोदित नई औषधि के लाक्षणिक परीक्षण /आयात /विनिर्माण करने के लिए आवेदन पत्र के साथ प्रस्तुत किए जाने वाले अपेक्षित आँकड़े

1. प्रस्तावना

औषध का संक्षिप्त वर्णन जिसके अन्तर्गत वह आता हो और उपचारात्मक वर्ग

2. रसायनिक और भेषजीय सूचना

2.1. रसायन नाम, कोड नाम या संख्या, यदि कोई हो गैर मालिकाना या जातिगत नाम संरचना, भौतिकी-रसायनिक गुण

2.2. खुराक का रूप एवं उसका संघटन

2.3. जाँच सम्बन्धी विशेष विवरण

(क) सक्रिय घटक

(ख) निष्क्रिय घटक

2.4. सक्रिय घटकों की पहचान हेतु जाँच एवं इसके विश्लेषण की पद्धति

2.5. सक्रिय घटकों की विनिर्माण पद्धति की रूपरेखा

2.6. स्थिरता सम्बन्धी आँकड़े

3. विपणन सम्बन्धी सूचना

3.1. प्रस्तावित पैकेज इनसर्ट/संवर्धनात्मक साहित्य

3.2. लेबल और कार्टन के मसौदे का नमूना

4. अनुज्ञापन-प्राधिकरण के अनुमोदन से किए गए विशेष अध्ययन

4.1. मुँह से ली जाने वाली मात्रा के लिए जैव उपलब्धता/जैव समानता और तुलनात्मक विलयन सम्बन्धी अध्ययन

4.2. नसों के भीतर दी जाने वाली और इंजेक्शन के माध्यम से दी जाने वाली दवाइयों के लिए उप-तीव्र पशु विषाक्तता अध्ययन

परिशिष्ट 2

लाक्षणिक अध्ययन की रिपोर्टों हेतु संरचना, विषय-वस्तु और प्रारूप

1. शीर्षक पृष्ठ

इस पृष्ठ के अन्तर्गत अध्ययन के शीर्षक, नवाचार कोड, जाँच किए गए अन्वेषणात्मक उत्पाद का नाम, विकास चरण, अध्ययन किए गए संकेत, परीक्षण डिज़ाइन का संक्षिप्त विवरण, रोगी के एकत्र होने की प्रारम्भिक और अन्तिम तिथि तथा प्रायोजकों और भाग लेने वाली संस्थाओं के नाम सम्बन्धी सूचनाएं शामिल होंगी।

2. अध्ययन संक्षेप (1 से 2 पृष्ठ की) : नवाचार विकास से परीक्षण के समाप्त होने तक का सारांश यहाँ पर दिया जाएगा। यह वर्ग केवल अध्ययन से प्राप्त महत्वपूर्ण निष्कर्षों को सार-रूप में प्रस्तुत करेगा।

3. 'भारत में भेषजीय उत्पादों पर लाक्षणिक जाँच सम्बन्धी दिशा निर्देशों' के अनुपालन की घोषणा-केंद्रीय औषध मानक नियंत्रण संगठन, स्वास्थ्य मंत्रालय, भारत सरकार द्वारा जारी किए गए जीसीपी दिशा-निर्देश।

4. संक्षेपाक्षरों एवं परिभाषाओं की सूची

5. विषय-सूची

6. आचार समिति

इस भाग में दस्तावेज होगा कि अध्ययन हेल्थसिंकी की उद्घोषणा के नैतिक सिद्धान्तों के अनुसरण में किया गया था। आचार समिति के संविधान का विस्तृत विवरण और प्रत्येक भाग लेने वाली जगह के जाँच सम्बन्धी कागजातों के अनुमोदन की तिथियाँ भी उपलब्ध कराई जाएंगी। उद्घोषणा में यह अभिसूचित किया जाएगा कि केंद्रीय औषध मानक नियंत्रण संगठन द्वारा जारी उत्तम लाक्षणिक प्रथाओं सम्बन्धी दिशा-निर्देशों के अनुसार ई.सी. अधिसूचनाओं और मानव सम्बन्धी विषयों पर जैव-चिकित्सीय अनुसंधान हेतु भारतीय चिकित्सा अनुसंधान परिषद द्वारा जारी नैतिक दिशा-निर्देशों का पालन किया गया है।

7. अध्ययन दल :

अध्ययन की प्रशासनिक संरचना का संक्षिप्त विवरण दें (अन्वेषक, स्थल-कर्मचारी वृंद, प्रायोजक/नामोदित व्यक्ति, केंद्रीय प्रयोगशाला आदि)।

8. प्रस्तावना

उत्पाद-विकास औचित्य का संक्षिप्त विवरण यहाँ दिया जाएगा।

9. अध्ययन का लक्ष्य:

यहाँ अध्ययन के सम्पूर्ण उद्देश्य और प्राप्त किए जाने योग्य प्राथमिक तथा गौण लक्ष्यों का उल्लेख होगा।

10. अन्वेषण योजना :

इस खंड के अंतर्गत सम्पूर्ण परीक्षण डिजाइन, विषय-चयन का मानदण्ड, उपचार प्रक्रियाएँ, ब्लाइंडिंग/रेण्डमाइजिंग तकनीकें, यदि कोई हों, अनुमत/वर्जित सहवर्ती उपचार, मूल्यांकित प्रभाव-क्षमता और सुरक्षा मानदण्ड, आँकड़ों की गुणवत्ता का विश्वास दिलाने वाली प्रक्रियाएँ तथा प्राप्त हुए आँकड़ों के विश्लेषण हेतु नियोजित सांख्यिकीय पद्धतियों का वर्णन होगा।

11. परीक्षण विषय :

अध्ययन में भाग लेने वाले सभी विषयों का स्पष्ट लेखा-जोखा इस वर्ग में दिया जाएगा। ऐसे सभी मामलों का, जो बीच में ही छोड़ दिए गए या नवाचार से विचलनों का, उल्लेख भी किया जाएगा। जाँच किए गए, बेतरतीबी से चुने गए और समय से पहले भागीदारी छोड़ देने वाले रोगियों का उल्लेख किया जाएगा। प्रत्येक उपयुक्त मामले में समय से पहले से ही चिकित्सा बन्द करने के कारणों का भी उल्लेख किया जाएगा।

12. प्रभाव क्षमता का मूल्यांकन

इस भाग में समस्त प्रभाव क्षमता सम्बन्धी फेरफार के मूल्यांकन के परिणाम उपयुक्त तालिकाबद्ध और चित्रात्मक निरूपण के साथ प्रस्तुत किए जाएँगे। रोगियों के सूची और प्रभाव-क्षमता विश्लेषण से छोड़ दिए गए अवलोकन के साथ-साथ जाँच किए जाने वाले रोगियों की जनसंख्यात्मक विशेषताओं का संक्षिप्त विवरण भी उपलब्ध कराया जाएगा।

13. सुरक्षा मूल्यांकन

इस भाग के अन्तर्गत निम्न तथ्यों की सम्पूर्ण सूची शामिल होगी -

13.1 सभी गम्भीर प्रतिकूल घटनाएँ, चाहे अपेक्षित हों या अनपेक्षित और

13.2 अनपेक्षित प्रतिकूल घटनाएँ, चाहे गम्भीर हों या नहीं (परिशिष्ट XI के अनुसार प्राप्त आँकड़ों से संकलित) -

समस्त अध्ययन-समूहों के बीच प्रतिकूल घटनाओं का तुलनात्मक विवरण तालिकाबद्ध या चित्रात्मक रूप में प्रस्तुत

किया जा सकेगा। इस वर्ग के अन्तर्गत अन्वेषणात्मक उत्पाद से सम्बन्धित मानी जाने वाली समस्त महत्त्वपूर्ण घटनाओं का संक्षिप्त विवरण भी प्रस्तुत किया जाएगा।

14. विचार-विमर्श और समग्र निष्कर्ष

परीक्षण से प्राप्त महत्त्वपूर्ण निष्कर्षों पर विचार-विमर्श और आगे विकास की संभावना।

15. संदर्भों की सूची

16. परिशिष्ट

लाक्षणिक परीक्षण रिपोर्ट सम्बन्धी परिशिष्टों की सूची

क. नवाचार तथा संशोधन

ख. केस रिकॉर्ड फार्म का नमूना

ग. जाँचकर्ता का नाम, सम्पर्क पत्तों,

फोन नं. एवं ई-मेल, पते आदि के साथ

घ. रोगी सम्बन्धी आंकड़ों के सूचीकरण

ङ. अन्वेषणात्मक उत्पाद द्वारा उपचार किए गए परीक्षण-भागीदारों की सूची

च. बीच में ही भागीदारी छोड़ देने वाले प्रतिभागी

छ. नवाचार विचलन

ज. मृत्यु और जीवन को जोखिम में डालने वाली प्रतिकूल घटनाओं सम्बन्धी मामलों की सीआरएफ

झ. परीक्षण से किए गए प्रकाशन

ञ. अध्ययन में संदर्भित महत्त्वपूर्ण प्रकाशन

ट. लेखा परीक्षा प्रमाण-पत्र, यदि उपलब्ध हो

ठ. जाँचकर्ता का प्रमाणपत्र कि उसने रिपोर्ट पढ़ ली है तथा रिपोर्ट, अध्ययन का व्यवहार और परिणाम सटीक रूप से प्रस्तुत करती है

परिशिष्ट 3

पशु विषाक्तता (गैर - लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययन)

1. सामान्य सिद्धान्त

विषाक्तता अध्ययनों में उत्तम प्रयोगशाला प्रथाओं (जी एल पी) के मानदंडों का पालन किया जाएगा। संक्षेप में ये अध्ययन, उपयुक्त आकार और क्षमता के तथा उचित रूप से अंशांकित और मानकीकृत उपकरणों का प्रयोग करते हुए उपयुक्त प्रशिक्षित और योग्यता-प्राप्त कर्मचारियों द्वारा चलाए जाएंगे। अध्ययनों को संशोधनों सहित (यदि कोई हो) के साथ लिखित नवाचारों के अनुसार चलाया जाएगा। पूर्वप्रभावी रूप से सत्यापित किए जाने योग्य होगा। इन अध्ययनों से संबंधित सभी प्रबंधकीय और प्रयोगशाला कार्यों के मामलों में मानक परिचालन प्रक्रियाओं का पालन किया जाएगा। परीक्षण पदार्थों तथा परीक्षण प्रणालियों (इन विट्रो अथवा इन विवो) को उचित रूप से विशेषीकृत तथा मानकीकृत किया जाएगा। प्रत्येक अध्ययन से जुड़े सभी दस्तावेजों को, औषधि के विपणन के पश्चात् न्यूनतम 5 वर्ष तक सुरक्षित रखा जाना चाहिए। जिसके अन्तर्गत अनुमोदित नवाचार, कच्चे आंकड़े, प्रारूप रिपोर्ट, अंतिम रिपोर्ट तथा ऊतक विज्ञान स्लाइडें तथा पैराफिन डिश्यू ब्लॉक भी हैं।

जन्तुओं में प्राप्त किए गए प्रणालीगत औषध-संपर्क और मात्रा-स्तर तथा विषाक्तता अध्ययन की समयावधि के साथ उसके संबंध का निर्धारण करने के लिए विषाक्तता-गतिकी अध्ययन चलाए जाएंगे। (गैर-लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों के संचालन

के अखंड हिस्से के तौर पर अथवा विशेष रूप से तैयार किए गए अध्ययनों में औषध-गतिकी आंकड़ों का वृजन चलाए जाएंगे। विषाक्तता गतिकी अध्ययनों के अन्य उद्देश्यों में विषाक्तता अध्ययनों में प्राप्त कए गए औषध-संपर्क का विषाक्तता-विज्ञान संबंधी तथ्यों के साथ संबंध जानने हेतु आंकड़े प्राप्त करना तथा नैदानिक सुरक्षा की दृष्टि से इन तथ्यों की प्रासंगिकता के निर्धारण में योगदान देना, और गैर लक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों में प्रजातियों तथा उपचार की पथ्यापथ्य नियम के चुनाव को समर्थन प्रदान करना ऐसी जानकारी उपलब्ध कराना, जिसको विषाक्तता तथ्यों के साथ उपयोग करके बाद के गैर-लक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों में योगदान मिले, शामिल हैं।

1.1 प्रणालीगत विषाक्तता अध्ययन

1.1.1 एकल मात्रा विषाक्तता अध्ययन : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1 मद 4.2 देखें) दो कुतरने वाले जीव (घुहिया और मूषक) में किए जाएंगे और उसी मार्ग का उपयोग किया जाएगा जिसका मनुष्यों के मामले में उपयोग करने को हो। इसके अतिरिक्त मानवों में केवल अन्तः शिरा मार्ग से देने का आशय न हों, तब तक किसी एक प्रजाति में औषध के प्रणालीगत अवशोषण को सुनिश्चित करने के लिए एक और मार्ग का प्रयोग किया जाएगा। यह मार्ग औषधि की प्रकृति पर आधारित होना चाहिए। मुंह से ली जाने वाली मात्रा के लिए 2 ग्राम / 1 कि. ग्राम या सामान्य मात्रा का 10 गुना जो मनुष्यों को देने के लिए आशयित है में जो भी अधिक हो उसी मात्रा की सिफारिश की जाती है।

औषधि देने के बाद 14 दिन तक जन्तु की निगरानी की जाएगी और न्यूनतम घातक मात्रा (MLD) और अधिकतम सहा मात्रा (MTD) नियत की जाएगी। यदि संभव हो, तो विषाक्तता के लक्ष्य अंग को भी अवधारित किया जाएगा। आहार मार्ग को छोड़कर अन्य तरीकों से दिए जाने वाले औषध के पश्चात् 7 दिनों तक तथा मुंह से लिए जाने वाले औषधि के पश्चात् 14 दिनों तक मृत्यु दर का संप्रेषण किया जाएगा। जहां आवश्यक हो, उपयुक्त दीर्घदर्शी और सूक्ष्मदर्शी तथ्यों के साथ मृत्यु के लक्षण, चिन्ह और तरीके के बारे में सूचना दी जाएगी। एलडी 10 और एलडी 50 की सूचना वरीयता 95 प्रतिशत विश्वास सीमा के साथ दी जाएगी। यदि एलडी 50 को अवधारित नहीं किया जा सकता, तो उसके कारण बताए जाएंगे।

कोशिका विषाक्त कैंसररोधी प्रतिकारकों के मामले में गंभीर विषाक्तता परिणाम दिखानेवाली या मृत्युकारक मात्रा को परिभाषित किया जाएगा तथा मात्रा - पश्चात् निगरानी अवधि 14 दिनों तक होगी। अधिकतम सहा मात्रा को तय करने के लिए सर्वप्रथम घुहिया (माइस) का प्रयोग किया जाएगा। तत्पश्चात् विषाक्तता और शारीरिक सतह क्षेत्रफल के बीच ऐच्छिक संबंध स्थापित करने के लिए मूषक में तथ्यों की पुष्टि की जाएगी। अरैखिकता के मामले में चरण 1 की आरंभिक मात्रा-अवधारणा करने के लिए और अधिक संवेदनशील प्रजातियों के आंकड़ों का प्रयोग किया जाएगा। जहां कुतरने वाले जीव को मानव विषाक्तता का खराब सूचक समझा जाता है (उदाहरण के लिए एंटीफोलेटस), या जहां कोशिका विषाक्त औषधि एक आदर्श क्रिया प्रणाली द्वारा कार्य करती है, वहां अधिकतम सहा मात्रा को गैर-कृतक (नॉन-रोडेंट) जानवरों में स्थापित किया जाएगा।

1.1.2 बारंबार-मात्रा प्रणालीगत विषाक्तता अध्ययन : ये अध्ययन (परिशिष्ट 1 मद 4.2 देखें) न्यूनतम दो स्तनधारी प्रजातियों में किए जाएंगे, जिनमें कम से कम एक नॉन-रोडेंट होगा। 14-28, 90- अथवा 180-दिवसीय विषाक्तता अध्ययनों से पहले मात्रा की रेंज के अध्ययन किए जाएंगे। अंतिम प्रणालीगत विषाक्तता अध्ययन की अवधि, प्रस्तावित लक्षणिक परीक्षण की अवधि उपचारात्मक निर्देशन तथा पैमाने पर निर्भर करेगी। (मद 1-8 देखें)। यदि किसी प्रजाति के संबंध में यह ज्ञात है कि वह औषधि का उपापचय (मेटाबोलिज्म) मानवों की ही भांति कर सकती है, तो विषाक्तता अध्ययनों के लिए उसे वरीयता दी जाएगी।

बारंबार — खुराक विषाक्तता अध्ययनों में, औषधि को सप्ताह में 7 दिन उसी मार्ग से दिया जाना चाहिए जिसके द्वारा उसे लाक्षणिक उपचार में दिए जाने आशयित है। इन अध्ययनों के लिए अपेक्षित पशु की संख्या, अर्थात्, पशुओं को न्यूनतम संख्या के आंकड़े उपलब्ध होंगे, जो मद 1.9 में दर्शित किए हैं।

जहां लागू हो, जीवों के एक किसी नियंत्रण समूह को शामिल किया जाएगा और तीन अन्य समूहों को औषध की श्रेणीबद्ध मात्राएं दी जाएंगी। सबसे बड़ी मात्रा से प्रेक्षण योग्य विषाक्तता उत्पन्न होगी न्यूनतम मात्रा से प्रेक्षण योग्य विषाक्तता नहीं होनी चाहिए; किंतु यह मनुष्यों के लिए आशयित उपचारात्मक मात्रा के साथ तुलना में होगी अथवा उसका गुणक होगी। प्रजातियों की संवेदनशीलता का ध्यान रखने के लिए, मध्यवर्ती मात्रा से कुछ लक्षण पैदा होंगे, किंतु समग्र विषाक्तता या मृत्यु नहीं होगी, और उसे अन्य दो मात्रा के बीच लघुगुणीय रूप से रखा जाएगा।

दीर्घावधि विषाक्तता अध्ययनों में मानीटर किए जाने तथा रिकार्ड किए जाने वाले मानदंडों में व्यवहारात्मक शारीरिक, जीव रसायनिक तथा सूक्ष्मदर्शीय प्रेक्षण शामिल होंगे। आहार मार्ग द्वारा न दिए जाने वाले औषधों के मामले में, इजेक्शन के स्थानों की समग्र और सूक्ष्मजांच की जाएगी। गैर-कृतक (नॉन-रोडेंट) प्रजातियों में आरंभिक व अंतिम इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम तथा फंडस (Fundus) जांचें की जाएंगी।

कोशिका-विषाक्त कैंसररोधी कारकों के मामलों में मात्रा तथा अध्ययन की रूपरेखा, उच्छन्न दिवसों तथा चक्रों की संख्या के हिसाब से प्रस्तावित लाक्षणिक अनुसूची के अनुसार होंगे। चरण 1 परीक्षणों को आरम्भ करने के लिए दो रोडेंट प्रजातियों की जांच की जा सकेगी। यदि औषध की क्रिया प्रणाली नवीन है या यदि चरण 2, 3 या विपणन हेतु अनुमति मांगी जा रही है, तो एक नॉन रोडेंट प्रजाति भी शामिल की जाएगी।

अधिकांश यौगिकों के लिए, यह आशा की जाती है कि पर्याप्त संवेदनशीलता और विशिष्टता के साथ एकल मात्रा उतक वितरण अध्ययनों से उतक वितरण तथा संचय की संभाव्यता का उचित निर्धारण प्राप्त हो जाएगा। अतः, सभी यौगिकों के लिए एक समान रूप से बारंबार मात्रा उतक वितरण अध्ययनों की जरूरत नहीं होगी और ये तभी किए जाएंगे, जब अन्य स्रोतों से उपयुक्त आंकड़े प्राप्त न किए जा सकें। एकल मात्रा उतक वितरण अध्ययनों, विषाक्तता और विषाक्तता-गतिकी अध्ययनों के आधार पर कुछ विशेष परिस्थितियों में बारंबार मात्रा अध्ययन उपयुक्त हो सकते हैं। ये अध्ययन ऐसे यौगिकों के लिए सर्वाधिक उपयुक्त हो सकते हैं जिनकी अर्द्ध-आयु स्पष्टतः लंबी हो, अपूर्ण निवारण अथवा अप्रत्याशित अंग विषाक्तता हो।

टिप्पणियां:

- i. एकल मात्रा विषाक्तता अध्ययन : प्रत्येक समूह में दोनों लिंगों के कम से कम 5 पशु होंगे। न्यूनतम चार श्रेणीबद्ध मात्राएं दी जाएंगी। पशु को परीक्षण पदार्थ के संपर्क में एक गोली (Bolus) या निरंतर उसके शरीर में डालकर अथवा 24 घंटे के भीतर कई मात्राएं दी जाएंगी। 14 दिनों तक पशु की निगरानी की जाएगी नशे के चिन्हों, शरीर के भार पर प्रभाव, संपूर्ण रोगविज्ञान संबंधी परिवर्तनों की रिपोर्ट दी जाएगी। समग्र रूप से प्रभावित अंगों, यदि कोई हों, की उतक-रोग विज्ञान (हिस्टो-पैथोलॉजी) को शामिल करना वांछनीय है।
 - ii. मात्रा रेंज के अध्ययन : इस अध्ययन के उद्देश्यों के अंतर्गत विषाक्तता के लक्ष्य अंग की पहचान करना तथा बाद में अध्ययनों के लिए अधिकतम सह्य खुराक (MTD) को स्थापित करना।
- (क) कुतरने वाली जीव या कृतक (रोडेंट) : प्रस्तावित लाक्षणिक मार्ग के जरिए एक कृतक प्रजाति (वरीयतः चूहा) में अध्ययन किया जाएगा। न्यूनतम चार श्रेणीबद्ध खुराकें दी जाएंगी और प्रत्येक खुराक वर्ग तथा औषधि-घोल

नियंत्रण में प्रत्येक लिंग के न्यूनतम 5 पशु होंगे। लगातार 10 दिनों तक पशुओं को प्रतिदिन जांच पदार्थ के संपर्क में रखा जाएगा। अधिकतम मात्रा, एकल—मात्रा अध्ययन की अधिकतम सहाय्य मात्रा होगी। जीवों की प्रतिदिन नशे के चिन्हों के लिए (सामान्य चाल—ढाल, क्रियाकलाप और व्यवहार, आदि) निगरानी की जाएगी तथा शारीरिक भार और प्रयोगशाला मानदंडों के लिए आवधिक रूप से निगरानी की जाएगी। आंतों की समग्रजांच तथा प्रभावित अंगों की सूक्ष्म जांच की जाएगी।

(ख) गैर—कृतक (नॉन—रोडेंट): अधिकतम मात्रा उपाली चरण के अध्ययन के लिए एक नर और एक मादा लिए जाएंगे। पिंजरा—साइड और प्रयोगशाला पैरामीटरों की आरम्भिक रिकार्डिंग के पश्चात् मात्रा देने का कार्य आरंभ किया जाएगा। आरम्भिक मात्रा अनुमानित प्रभावी मात्रा से 5 गुना या अधिकतम सहाय्य मात्रा (जो भी कम हो) हो सकती है, और प्रत्येक तीसरे दिन प्रयोगशाला मानदंडों के लिए नमूने लेने के पश्चात् उचित चरणों में मात्रा बढ़ाई जाएगी। जब विषाक्तता के लक्षणिक अथवा प्रयोगशाला प्रमाण दिखाई दें, तो मात्रा को उचित मात्रा में कम कर देना चाहिए। तत्पश्चात् 10 दिन तक परीक्षण पदार्थ को भलीभांति सहने जाने वाली मात्रा स्तर पर देना जारी रखा जाएगा, जिसके पश्चात् प्रयोगशाला मानदंडों के लिए नमूने लिए जाएंगे। जैसा कि कृतको (रोडेंट) के मामले में किया जाता है, प्रभावित ऊतकों का त्याग, आटोप्सी और सूक्ष्मदर्शी जांच की जाएगी।

iii. 14—28 दिवसीय बारंबार मात्रा विषाक्तता अध्ययन: एक कृतक (6—10/लिंग/समूह) तथा एक अकृतक (2—3/लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। तीन खुराक स्तरों पर प्रस्तावित लक्षणिक मार्ग द्वारा प्रतिदिन मात्राएं दी जाएगी, जिनमें सबसे बड़ी मात्रा की विषाक्तता देखे जाने होनी चाहिए, मध्यम मात्रा सबसे बड़ी और छोटी मात्राओं के बीच की और छोटी मात्रा होगी। ये मात्राएं वरीयतः प्रभावी मात्रा के गुणकों के रूप में होगी और विषाक्तता से मुक्त होगी। निगरानी मानदंडों में पिंजरा साइड की निगरानी, शारीरिक भार के बदलाव, खाद्य/पानी की खुराक/स्तर जीव—रासायनिक विज्ञान, रूधिर विज्ञान, तथा सभी आंतों व ऊतकों का समग्र एवं सूक्ष्म अध्ययन शामिल होंगे।

iv. 90 दिवसीय बारंबार मात्रा विषाक्तता अध्ययन: एक कृतक (15—30/लिंग/समूह) तथा एक अकृतक (4—6/लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। तीन श्रेणीबद्ध मात्रा स्तरों पर प्रस्तावित लक्षणिक मार्ग द्वारा प्रतिदिन मात्रा दी जाएगी। नियंत्रण के अतिरिक्त “उच्च—मात्रा व्युत्क्रमण” समूह और इसका नियंत्रण समूह शामिल किए जाएंगे। नशे के चिन्ह (सामान्य चाल—ढाल, क्रियाकलाप और व्यवहार आदि) शारीरिक भार, भोजन की खुराक, रक्तजैव—रासायनिक मानदंड, रूधिर विज्ञान संबंधी मान, मूत्र विश्लेषण, अंग—भार, आंतों और ऊतकों का समग्र और सूक्ष्म अध्ययन मानदंडों में सम्मिलित किए जाएंगे। उपचार को रोकने के 14 दिनों के बाद “व्युत्क्रमण” समूहों (उपचारित और नियंत्रण) में आधे जीवों को छोड़ दिया जाएगा। शेष जीवों को उपचार रोकने के 28 दिन के बाद या लक्षणों की प्राप्ति और/या लक्षणिक विवृत्तजन्म परिवर्तनों जो बाद में हो, छोड़ दिया जाएगा, और मुख्य अध्ययन में उपयोग किए गए मानदंडों के लिए उनका मूल्यांकन किया जाएगा।

vi. 180 दिवसीय बारंबार खुराक, विषाक्तता अध्ययन: एक कृतक (15—30/लिंग/समूह) और एक अकृतक (4—6/लिंग/समूह) प्रजातियों की आवश्यकता होगी। नियंत्रण सहित, कम से कम 4 समूह लिए जाएंगे। प्रस्तावित लक्षणिक मार्ग द्वारा तीन श्रेणीबद्ध मात्रा स्तरों प्रतिदिन दी जाएगी। नशे के चिन्ह, शारीरिक भार, भोजन की खुराक, रक्तजैव—रासायनिक विज्ञान, रूधिर विज्ञान, मूत्र विश्लेषण, अंगों का भार, अंगों तथा ऊतकों की समग्र और सूक्ष्म जांच में सम्मिलित किए जाएंगे।

1.2 नर प्रजनन शक्ति अध्ययन

एक कृतक प्रजाति (वरीयतः चूहा) का प्रयोग किया जाएगा। मात्रा का चुनाव, चूहे में पिछले 14—अथवा 28—दिवसीय विषाक्तता अध्ययन के परिणामों से किया जाएगा। तीन मात्रा समूह लिए जाएंगे, जिनमें सबसे बड़ी मात्रा की सर्वांगी अध्ययनों पर न्यूनतम विषाक्तता होगी और एक नियंत्रण समूह होगा। प्रत्येक समूह में 6 वयस्क नर जीव होंगे। पशुओं को स्थापित प्रजननशक्ति वाली मादा पशुओं के साथ मैथुन हेतु 1:2 के अनुपात में जोड़ा बनाया जाने से पूर्व न्यूनतम 28 दिन और अधिकतम 70 दिनों के लिए लाक्षणिक प्रयोग के लक्षित मार्ग से परीक्षण पदार्थ द्वारा उनका उपचार किया जाएगा।

जोड़ा बनाने के दौरान नर जीवों का औषधि-उपचार जारी रखा जाएगा। योनि — डाट देखे जाने तक अथवा 10 दिनों तक, जो भी पहले हो, जोड़े बनाने का कार्य जारी रखा जाएगा। इस प्रकार गर्भवती होने वाली मादाओं की, गर्भधारण के 13 दिन बाद उसकी प्रजननशक्ति के सूचकांक हेतु जांच की जाएगी। अध्ययन के अंत में सभी नर जीवों को छोड़ दिया जाएगा। प्रत्येक अंड ग्रंथि (टेस्टिस) और एपिडिडिमस का भार अलग-अलग रिकार्ड किया जाएगा। एक एपिडिडिमस से शुक्राणु की गतिशीलता और आकृति-विज्ञान के लिए उनकी जांच की जाएगी। दूसरे एपिडिडिमस और दोनों अण्डग्रंथियों की उनके ऊतक विज्ञान के लिए जांच की जाएगी।

1.3 मादा प्रजनन और विकासत्मक विषाक्तता अध्ययन

इन अध्ययनों को, (परिशिष्ट 1, मद 4.4 देखें) उन सभी औषधों के मामले में चलाये जाने की आवश्यकता है, जिनका अध्ययन या प्रयोग गर्भधारण योग्य आयु की महिलाओं में किए जाने का विचार है। खंड 1, 2 और 3 अध्ययन (नीचे देखें) रंजकहीन चुहियों में अथवा चूहों में, किए जाएंगे और खंड 2 अध्ययन में दूसरी जांच प्रजाति के तौर पर रंजकहीन खरगोशों को भी सम्मिलित किया जाएगा।

जब परीक्षण वस्तु खरगोशों के अनुकूल न हों, (उदाहरणार्थ प्रतिजीवी जो कि ग्राम घनात्मक, ऐनारोबिक जीव और प्रोटोजोआ के विरुद्ध लिए प्रभावी होते हैं। इस कारण खंड 2 डाटा में चूहे प्रतिस्थापित किए जाएंगे।

1.3.1 मादा प्रजनन अध्ययन (खंड 1): यह अध्ययन एक कृतक प्रजाति (चूहे को प्राथमिकता दी जाएगी) में किया

जाएगा। जोड़े बनाने से पर्याप्त दिन पहले (नरों में 28 दिन और मादा में 14 दिन) शुरू कर, नर और मादा दोनों को औषधि दी जाएगी। जोड़े बनाने के दौरान और तत्पश्चात् गर्भधारण काल के दौरान औषधि उपचार जारी रखा जाएगा। तीन श्रेणीबद्ध मात्राओं का प्रयोग किया जाएगा, अधिकतम मात्रा (सामान्यतः पिछले सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों से प्राप्त एमटीडी) से माता-पिता जीवों का आम स्वास्थ्य प्रभावित नहीं होना चाहिए। प्रति मात्रा समूह में न्यूनतम 15 नर और 15 मादाओं का प्रयोग किया जाएगा। नियंत्रण समूह तथा उपचारित समूह का आकार समान होगा। औषधि देने का मार्ग वही होगा जिसका उपचारात्मक प्रयोग के लिए आशयित था।

मादा को बच्चे जनना अनुज्ञात किया जाएगा और पिल्लों के दूध छोड़ने तक चिकित्सा जारी रखी जाएगी। मादा के शारीरिक भार, खाद्य की खुराक, नशे के लाक्षणिक चिन्हों, मैथुन व्यवहार, गर्भधारण/प्रसव अवधि के आगे बढ़ने, गर्भधारण काल की लंबाई, प्रसव, प्रसव-पश्चात स्वास्थ्य और समग्र शरीर-विकृति विज्ञान (और प्रभावित अंगों का ऊतक विकृत विज्ञान) के बारे में देखे गए तथ्य रिकार्ड किए जाएंगे। उपचारित और नियंत्रण वर्ग, दोनों के पिल्लों की नशे के साधारण लक्षणों, विभिन्न उपचार समूहों में लिंग-वार वितरण, शारीरिक भार, वृद्धि के मानदंडों, जीवित रहने, समग्र जांच और आटोप्सी के बारे में निगरानी की जाएगी। प्रभावित अंगों की ऊतक-विकृत विज्ञान जांच की जाएगी।

1.3.2 भ्रूण-विकृति अध्ययन (खंड 2): एक कृतक (रोडेंट) (अधिमानतः चूहा) और एक खरगोश (नॉन-रोडेंट) प्रजाति का प्रयोग किया जाएगा। खंड 1 के लिए निर्धारित तीन मात्रा स्तरों की ही भांति, अंग-उत्पत्ति के संपूर्ण समय के दौरान

औषधि दिया जाएगा। सबसे बड़ी मात्रा से मां को न्यूनतम विषाक्तता होगी और न्यूनतम मात्रा को मानव में लाक्षणिक उपयोग हेतु प्रस्तावित मात्रा के अनुपात में अथवा उसका गुणक होगी। औषधि देने का मार्ग वही होगा जैसा मानव उपचारात्मक उपयोग के लिए आशयित है।

नियंत्रण और उपचारित समूहों में, प्रत्येक मात्रा स्तर पर न्यूनतम 20 गर्भवती चूहे (अथवा चुहियों) और 12 खरगोश होंगे। सभी भ्रूणों की सकल जांच की जाएगी। आधे भ्रूणों की कंकाल तंत्र विकृतियों के लिए और अन्य आधों की परीक्षण आंतों की विकृति के लिए किया जाएगा। निगरानी मानदंडों के अन्तर्गत मादा में नशे के लक्षण, शारीरिक भार पर प्रभाव, खाद्य मात्रा पर प्रभाव, गर्भाशय, अंडाशय और गर्भाशय तत्वों की जांच कार्पोरा ल्यूटिया की संख्या, प्रत्यारोपण स्थल, रिजोर्पन (घुलन) (यदि कोई हो); तथा भ्रूणों के लिए कुल संख्या, लिंग, शरीर की लंबाई, भार और समग्र/आंतों/ कंकाल तंत्र की असातान्यताएं, यदि कोई हो, भी सम्मिलित होंगे।

1.3.3 प्रसवकालीन (गर्भ के 7वें माह से जन्म के प्रथम सप्ताह तक) अध्ययन (खंड 3): यदि औषधि को गर्भवती अथवा दूध पिलाने वाली माताओं को लंबी अवधियों तक दिया जाना हो या जहां भ्रूण के विकास पर संभावित प्रतिकूल प्रभावों के संकेत मौजूद हो तो इस अध्ययन की विशेष रूप से सिफारिश की जाती है। एक कृतक (वरीयतः चूहा) प्रजाति की आवश्यकता होगी। मानव खुराकों के गुणक के साथ तुलना योग्य स्तर पर मात्रा आशयित लाक्षणिक उपचार मार्ग द्वारा दी जाएगी। न्यूनतम 4 समूह (नियंत्रण समूह सहित) जिसमें प्रत्येक में 15 मादाएं होंगी। गर्भावस्था के अंतिम तिमाही (गर्भधारण के 15वें दिन से) औषधि दी जाएगी और फिर संपूर्ण दूध पिलाने और छुड़ाने के दौरान वह खुराक दी जानी चाहिए, जिससे कम भ्रूण नुकसान होता हो। उसके बाद माताओं को छोड़ दिया जाएगा और नीचे किए गए वर्णन के अनुसार उनकी जांच की जाएगी। एफ 1 पीढ़ी के प्रत्येक शिशु समूह से एक नर और एक मादा का चुनाव (प्रत्येक समूह में कुल 15 नर और 15 मादाएं) दूध के छुड़ाने समय किया जाएगा और औषधि-घोल अथवा परीक्षण पदार्थ से उनका उपचार (ऊपर बताए गए खुराक स्तरों से) उस संपूर्ण अवधि के दौरान किया जाएगा जब तक वे बढ़कर परिपक्व होकर, जोड़े बनाने, गर्भधारण, प्रसव और दूध पिलाने का कार्य करें। इस प्रकार एफ 1 पीढ़ी के कार्य-निष्पादन और प्रजनन शक्ति का मूल्यांकन एफ 2 पीढ़ी प्राप्त करने के लिए किया जाएगा जिसके वृद्धि मानदंडों की निगरानी दूध छोड़ने तक की जाएगी। मूल्यांकन के मानदंड वही होंगे जैसा पहले वर्णन किया गया है (3.4.1)।

अध्ययन के अंत में जीवों को समाप्त कर दिया जाना चाहिए और निगरानी मानदंडों में ये शामिल होंगे — (माताएं) शारीरिक भार, खाद्य की मात्रा, नशे के सामान्य लक्षण, गर्भधारण/प्रसव अवधियों की प्रगति और समग्र शरीर-विकृति विज्ञान (यदि कोई हो); तथा पिल्लों के लिए नैदानिक चिन्ह, मात्रा समूहों में लिंग-वार वितरण, शारीरिक भार, वृद्धि के मानदंड, समग्र जांच जीवित रहने की दर और आटोप्सी (यदि जरूरी हो) तथा जहां आवश्यकता हो, ऊतक — विकृति विज्ञान।

1.4 स्थानीय विषाक्तता

ये अध्ययन (परिशिष्ट 1, मद 4.5 देखें) अपेक्षित हैं, जब नई औषधि को मनुष्यों में किसी विशेष मार्ग (मुंह के अलावा कोई दूसरा मार्ग) जरिए उपयोग किए जाने के लिए प्रस्तावित संधि हो। उपयुक्त प्रजातियों (जैसे कि मिमि पिग अथवा खरगोश) में स्थानीय प्रभावों को तय करने के लिए औषधि को उपयुक्त जंगह (जैसे कि त्वचा अथवा/योनि श्लेष्म झिल्ली पर) लगाया जाएगा। इन अध्ययनों के लिए विशेष अध्ययन डिजाइन में सम्मिलित किए जायेंगे — तीन खुराक स्तर और उपचार और/अथवा औषधि-घोल नियंत्रण, अधिमानतः 2 प्रजातियों का उपयोग, तथा उपचार की अवधि में

वृद्धि के साथ बढ़ता हुआ समूह आकार। जहां शरीर रचना या मानवीय कारणों से खुराक सीमित की गई हो अथवा घुलनशीलता, pH, अथवा स्फूर्त (टोनिसिटी) के कारण औषधि की सांद्रता को एक खास स्तर से ज्यादा नहीं बढ़ाया जा सकता, इस संबंध में एक स्पष्ट कथन दिया जाएगा। यदि औषधि लगाने के स्थान से उसे अवशोषित किया जाता है, तो उचित सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों की भी आवश्यकता होगी।

टिप्पणियां :

- i. त्वचा विषाक्तता अध्ययन : यह अध्ययन खरगोशों तथा चूहों में किया जाएंगे। परीक्षण पदार्थ को उसकी लाक्षणिक खुराक के स्वरूप में प्रतिदिन स्थानिक (त्वचा पर) रूप से लगाया जाएगा। परीक्षण पदार्थ को बाल हटाई गई त्वचा पर लगाया जाएगा, जिसमें कुल शारीरिक सतह क्षेत्रफल का 10 प्रतिशत से अधिक भाग शामिल नहीं होगा। द्रव पदार्थों को अपने स्थान पर बनाए रखने के लिए संरधगाजपट्टी का प्रयोग किया जाएगा। परीक्षण पदार्थ की अलग-अलग सांद्रता के फार्मुलेशनों (न्यूनतम 3) का प्रयोग किया जाएगा, जो लाक्षणिक खुराक स्वरूप से कई गुना अधिक हों। प्रयोग की लाक्षणिक अवधि के आधार पर, प्रयोग की अवधि 7 से लेकर 90 दिन तक की हो सकेगी। जहां आरंभिक अध्ययनों में संपूर्ण त्वचा पर उत्तेजना दिखाई दे, बाद के बारंबार खुराक अध्ययन में एक उपचार समूह (रिकवरी ग्रुप) को शामिल किया जाएगा। पारिणामों के मूल्यांकन हेतु स्थानिक लक्षणों (एरिथीम, ईडेमा और ईशर फार्मेशन) तथा औषध लगाए जाने वाले स्थान की ऊतक-विज्ञान संबंधी जांच का उपयोग किया जाएगा।
- ii. फोटो-एलर्जी अथवा त्वचा फोटो - विषाक्तता : इसकी जांच गिनी पिग में आर्मस्ट्रॉंग/हारबर जांच द्वारा की जाएगी। यह जांच तब की जाएगी यदि औषध अथवा कोई उपपाचन तत्व किसी ऐसे एजेंट से संबंधित हो जो प्रकाश-संवेदनशीलता उत्पन्न करे अथवा क्रिया की प्रकृति से ऐसी संभावना का संकेत मिलता हो (उदाहरण के लिए, ल्यूकोडर्मा के उपचार में उपयोग किए जाने वाले औषधि)। 8 पशुओं में पूर्व जांच द्वारा पराबैंगनी संपर्क ($10\text{J}/\text{cm}^2$) सहित अथवा रहित, 4 सांद्रताओं की स्क्रीनिंग की जाएगी (2 घंटे \pm 15 मिनट के लिए मरहम उपयोग)। 24वें और 48वें घंटे में रिकार्ड किए गए तथ्यों का उपयोग, अधिकतम गैर - उत्तेजक मात्रा का निर्धारण करने के लिए किया जाएगा। मुख्य जांच, 10 जांच पशुओं तथा 5 नियंत्रण पशुओं के साथ की जाएगी। पूर्व जांच से चुनी गई मात्रा के साथ प्रवेश में 2 घंटे \pm 15 मिनट के लिए $0.3\text{ml}/\text{पैच}$ का प्रयोग किया जाएगा, तथा उसके बाद $10\text{J}/\text{cm}^2$ का पराबैंगनी संपर्क कराया जाएगा। इसे जांच के 0, 2, 4, 7, 9 और 11वें दिन दोहराया जाएगा। जांच के 20वें से 24वें दिन के बीच जांच पदार्थ की उसकी सांद्रता के साथ पशुओं को परखा जाएगा, जिसमें उसी प्रकार का 2 घंटे का औषध - प्रयोग तथा उसके पश्चात् $10\text{J}/\text{cm}^2$ का पराबैंगनी प्रकाश संपर्क कराया जाएगा। परीक्षण किए जाने के 24 घंटे और 48 घंटे पश्चात् परीक्षित जगह पर एरीथीमा और ईडेमा बनने की जांच और ग्रेडिंग की जाएगी। मस्क एन्बेट अथवा सोरलिन जैसे घनात्मक यथास्थ (कंट्रोल) का उपयोग किया जाएगा।
- iii. योनि विषाक्तता जांच : यह अध्ययन खरगोश अथवा कुत्ते पर किया जाएगा। जांच पदार्थ को स्थानिक तौर पर योनि श्लेष्म (पेसरी) क्रीम या विलेप के रूप में लगाया जाएगा। प्रत्येक मात्रा समूह में छह से दस जीव लिए जाएंगे। दैनिक मानव मात्रा के गुणक प्राप्त करने हेतु जांच पदार्थ की ऊंची सांद्रताओं अथवा दैनिक रूप से अनेक बार लगाये जाने की विधियों का प्रयोग किया जाएगा। औषध उपचार की न्यूनतम अवधि 7 दिन है (लाक्षणिक उपयोग के अनुसार अधिक), और इसमें अधिकतम 30 दिनों की सीमा शर्त सम्मिलित है। योनिमार्ग में सूजन अथवा उसका बंद हो जाना तथा योनि दीवार का ऊतक-विकृति विज्ञान निगरानी मानदंडों में सम्मिलित होगा।
- iv. मलाशयी सहनशीलता जांच : मलाशय उपयोग के लिए आशयित सभी औषधों के मामले में, यह जांच खरगोशों और कुत्तों में की जाएगी। प्रति मात्रा समूह छह से दस पशु लिए जाएंगे। दैनिक मानव मात्रा के गुणक प्राप्त करने के लिए,

प्रति मलाशय, मानव मात्रा के साथ तुलनीय मात्रा में (अथवा अधिकतम संभव मात्रा में) फार्मुलेशन को प्रतिदिन एक बार अथवा कई बार प्रयोग किया जाएगा। प्रयोग की न्यूनतम अवधि 7 दिन है (लाक्षणिक उपयोग के अनुसार अधिक), और अधिकतम सीमा के अध्यधीन 30 दिनों की है। वर्तियों (सपोजिटरीज) का आकार छोटा हो सकता है, किंतु औषध की मात्रा, प्रस्तावित मानव मात्रा से कई गुना ज्यादा होगी। लाक्षणिक चिन्ह (पिछली तरफ स्लाइडिंग), दर्द के चिन्ह, मल में खून और अथवा म्यूकस, गुदा क्षेत्र/अवरोधिनी (स्फिक्टर) की दशा, मलाशय म्यूकोसा की समग्र और (यदि आवश्यक हो) ऊतक-विज्ञान संबंधी जांच निगरानी मानदंडों में सम्मिलित होगा।

v. आंत्रेत्तर औषध : शिराओं या मांसपेशियों के भीतर अथवा त्वचा के ठीक नीचे या त्वचा के अंदर दिए जाने वाले इंजेक्शन के उत्पादों के मामले में, सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों में इंजेक्शन के स्थान की विशिष्ट तौर पर समग्र तथा सूक्ष्म जांच की जाएगी। यदि आवश्यक हो, प्रतिकूल प्रभावों को उलटने की प्रवृत्ति को मामला दर मामला आधार पर तय किया जाएगा।

vi. नेत्रीय विषाक्तता अध्ययन (आंखों में डाले जाने वाले उत्पादों के लिए) : ये अध्ययन दो प्रजातियों में किए जाने चाहिए, जिनमें से एक अल्बिनो खरगोश होगा जिसकी नेत्रीय झिल्ली (कंजक्टिवल सैक) पर्याप्त बड़ी होती है। छोटी नेत्रीय झिल्ली वाले जानवरों के मामले में औषध को सीधे ही कॉर्निया में पहुंचाना सुनिश्चित करना होगा। तरल, विलेप, जैल अथवा नरम कांटैक्ट लेसों (औषध से संतृप्त) का प्रयोग किए जाएंगे। बारंबार मात्रा अध्ययनों के लिए संपर्क सांद्रताओं तथा एक उपचार समूह की आवश्यकता का पता लगाने के लिए, आरंभिक एकल मात्रा प्रयोग किया जाएगा। मानव संपर्क की प्रस्तावित अवधि पर ही अंतिम अध्ययन की अवधि निर्भर करेगी, जिस पर अधिकतम 90 दिनों की सीमा के अध्यधीन होगी। सुरक्षा मार्जिन को प्रदर्शित करने के लिए मानव मात्रा से अधिक दो अलग अलग सांद्रताओं का प्रयोग किया जाएगा। तीव्र अध्ययनों में, एक आंख का उपयोग औषध देने के लिए किया जाएगा और दूसरी आंख को यथास्थ (कंट्रोल) के तौर पर रखा जाएगा। बारंबार मात्रा अध्ययनों में एक पृथक समूह को सम्मिलित किया जाएगा।

कार्निया, आइरिस और एक्वस ट्यूमर में परिवर्तनों का पता लगाने के लिए स्लिट-लैंप जांच की जाएगी। 'कार्निया और कंजक्टिवा के सर्फेस एपीथेलियम में खराबियों की पहचान के लिए फ्लोरिसेंट रंजक (सोडियम फ्लोरिसिन 0.25 से 1.0%) का प्रयोग किया जाएगा। अंतः नेत्रीय तनाव में परिवर्तनों की निगरानी एक टोनोंमीटर द्वारा की जाएगी। डेविडसन या जेंकर द्रव में निर्धारण के पश्चात अध्ययन के अंत में आंखों की ऊतक-विज्ञान संबंधी जांच की जाएगी।

vii. अंतःश्वसन (इनहेलेशन) विषाक्तता अध्ययन : ये अध्ययन उस फार्मुलेशन का प्रयोग करते हुए, जिसका अंततः विपणन किए जाने का प्रस्ताव है, एक कृतंक और एक गैर-कृतंक (नॉन-रोडेंट) में किए जाएंगे। मानव संपर्क की आशयित अवधि के अनुसार, तीव्र, उप-तीव्र और दीर्घकालिक विषाक्तता अध्ययन किए जाएंगे। मानक सर्वांगी विषाक्तता अध्ययन डिजाइनों (ऊपर वर्णित) का उपयोग किया जाएगा। गैसों और वाष्प संपूर्ण शारीरिक संपर्क वाले चैंबरों में दी जाएगी। वायु-विलय (एयरोसोल) केवल-नाक पद्धति से ही दिए जाएंगे। जांच पदार्थ के संपर्क समय और सांद्रताओं (5 मि. ग्रा./ली. की सीमित खुराक) का समायोजन यह सुनिश्चित करने हेतु किया जाएगा कि संपर्क का स्तर, मानव के लिए आशयित संपर्क स्तर के गुणकों के साथ तुलनीय होगा। तीन खुराक समूह और एक कंट्रोल (और साथ में औषध-घोल कंट्रोल, यदि आवश्यक हो) अपेक्षित हैं। संपर्क की अवधि में परिवर्तन प्रतिदिन अधिकतम 6 घंटे तथा सप्ताह में पांच दिनों की अधिकतम सीमा के अध्यधीन होगी। जांच पदार्थ से संपर्क की अवधि के दौरान खाद्य और पानी बंद कर दिए जाएंगे।

संपर्क चैंबर का तापमान, आर्द्रता और प्रवाह दर को रिकार्ड किया जाएगा और उसकी रिपोर्ट की जाएगी। 4 माइक्रॉन के कणों के आकार वाले जांच पदार्थ (विशेषकर वायुविलय के लिए) से संपर्क का प्रमाण उपलब्ध कराया जाएगा, जिसमें 25% या उससे अधिक का आकार 1 माइक्रॉन होंगे। सर्वांगी विषाक्तता अध्ययनों या सुरक्षा मार्जिन के निर्धारण के नियमित मानदंडों साथ-साथ श्वसन दर पर प्रभाव श्वासनली द्रव जांच के तथ्यों, श्वासनली मार्गों और फेफड़ों के ऊतकों की ऊतक-विज्ञान जांच भी सम्मिलित की जाएगी।

1.5 एलर्जिसिटी/अतिसंवेदनशीलता :

मानक जांचों के अन्तर्गत गिनी पिग उच्चतम वृद्धि जांच (जी पी एम टी) और चूहे में स्थानीय लिंफ मोड जांच (एल एल एन ए) भी हैं। इन दोनों में से किसी एक को किया जा सकेगा।

टिप्पणियां :

- i. गिनी पिग उच्चतम वृद्धि जांच : यह जांच दो चरणों में की जाएगी। पहला, अधिकतम गैर-उत्तेजक और न्यूनतम उत्तेजक खुराकों का निर्धारण और दूसरा मुख्य जांच। आरम्भिक अध्ययन के भी दो हिस्से होंगे। अंतः त्वचा प्रवेश खुराक के निर्धारण के लिए, 4 नर और 4 मादा पशुओं के बैच में एक ही मार्ग से 4 मात्रा स्तरों की जांच की जाएगी (प्रत्येक लिंग में 2 को फ्रायंड (Freund's) का सहोषध दी जाएगी)। प्रेरण के लिए न्यूनतम उत्तेजक मात्रा का प्रयोग किया जाएगा। इसी प्रकार, परखने (चुनौती) के लिए एक स्थानीय न्यूनतम उत्तेजक मात्रा का निर्धारण किया जाएगा। इसे 2 नरों तथा 2 मादाओं में स्थापित किया जाएगा। मुख्य अध्ययन में, प्रत्येक समूह में न्यूनतम 6 नर और 6 मादा पशुओं का प्रयोग किया जाएगा। एक जांच समूह और एक नियंत्रित (यथास्थ) समूह का उपयोग किया जाएगा। एक और सकारात्मक नियंत्रित समूह को रखने को प्राथमिकता दी जाएगी। स्थानीय परख (21वें दिन) के साथ अंतः त्वचा प्रेरण (प्रथम दिन) किया जाएगा। यदि कोई प्रतिक्रिया नहीं होती, तो प्राथमिक परख के 7-30 दिनों बाद पुनः परख कार्य किया जाएगा। मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर एरीथीमा और ईडीमा (व्यक्तिगत जीव स्कोर तथा महत्तम वृद्धि ग्रेडिंग) का प्रयोग किया जाएगा।
- ii. स्थानीय लसीका ग्रन्थि (लिंफ नोड) जांच : इस जांच में प्रयोग किए जाने वाले चुहिया एक ही लिंग के होने चाहिए, या तो केवल नर या फिर केवल मादाएं। औषध उपचार कान की त्वचा पर किया जाएगा। तीन श्रेणीबद्ध मात्राएं, जिनमें सबसे बड़ी मात्रा अधिकतम गैर-उत्तेजक (नॉन-इरिटेंट) मात्रा हो और औषध-घोल कंट्रोल, दिए जाएंगे। प्रति समूह न्यूनतम 6 चुहिया का प्रयोग किया जाएगा। तीन निरंतर दिनों पर, कान की त्वचा पर जांच पदार्थ लगाया जाएगा और 5वें दिन, 1.V.3H- थाइमाईडीन अथवा ब्रोमो - डीऑक्सी - यूरीडीन (BrdU) के 5 घंटे पश्चात् ड्रेनिंग ऑरिक्यूलर लिंफ नोड (कान की निकासी लसीका ग्रन्थि) को काट दिया जाएगा। परिणामों के मूल्यांकन के लिए 3H- थाइमाईडीन में वृद्धि अथवा BrdU को शामिल करने को मानदंड के तौर पर उपयोग किया जाएगा।

1.6 जातिविषाक्तता (जीनोटॉक्सिसिटी)

अन्य आंकड़ों की अनुपस्थिति में, जीनोस्टाक्सिक यौगिकों को पार-जातीय कार्सिनोजन (ट्रांज - स्पेसीज कार्सिनोजन) माना जाएगा, जिसका अर्थ है मनुष्यों के लिए खतरा। इस प्रकार के यौगिकों के दीर्घावधि कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन नहीं किए जाएंगे। तथापि, यदि लंबी समयावधि तक ऐसी औषधि को दीर्घकालिक बीमारी या दूसरी दशाओं में दिए जाने का आराम हो तो आरम्भिक ट्यूमरजन्यता प्रभावों की पहचान के लिए एक दीर्घकालिक विषाक्तता अध्ययन (एक वर्ष तक) की आवश्यकता हो सकेगी।

इन-विट्रो (शरीर से बाहर) और इन-विवो (शरीर में) जातिविषाक्तता जांचें, जो ऐसे यौगिकों की पहचान करने के लिए की जाती हैं, जो प्रत्यक्ष अथवा अप्रत्यक्षतः आनुवंशिक नुकसान को प्रेरित कर सकते हैं। इन जांचों से डी एन ए को नुकसान और उसके निर्धारण के संबंध में खतरे की पहचान समर्थ बनाने के लिए होगी।

साधारणतया निम्नलिखित जांच श्रृंखला को चलाए जाने की संभावना है :

- (i) जीवाणुओं में जीन परिवर्तन हेतु जांच
- (ii) स्तनधारी कोशिका की कोशिका के साथ, क्रोमोसोम को क्षति के कोशिका आनुवंशिक मूल्यांकन के साथ एक इन-विट्रो जांच या एक इन-विट्रो चूहा लिंफोमा टी जांच।
- (iii) कृतक (रोडेंट) रक्त-निर्माण कोशिकाओं का प्रयोग करते हुए क्रोमोसोम के नुकसान हेतु एक इन विवो जांच।

मानक श्रृंखला में प्राप्त परिणामों की जाति-विषाक्तता जांच की और अन्वेषण के लिए, मानक (जांच) श्रृंखला के अलावा दूसरी जाति-विषाक्तता जांच विकल्पों का कार्य करती हैं, जैसे कि डी एन ए अभिवर्तकों (नए बनने वाले तत्वों), डी एन ए लड़ी टूटने, डी एन ए मरम्मत या पुनः संयोजन मापन हेतु, की जाने वाली जांचें। केवल अति विशेष दशाओं में, जहां तकनीकी कारणों से मानक श्रृंखला की एक या अधिक जांचों का प्रयोग नहीं किया जा सकता हो, वहाँ वैकल्पिक विधिमान्य जांचें विकल्प का कार्य कर सकती हैं, बशर्ते, इस तर्क के समर्थन में पर्याप्त वैज्ञानिक औचित्य उपलब्ध कराया जाए कि दी गई मानक श्रृंखला जांच उपयुक्त नहीं बैठती।

इन - विट्रो और इन-विवो दोनों ही अध्ययन किए जाएंगे। इन-विट्रो अध्ययनों में एम्स स्लोनेला जांच और उत्पन्न की गई (कल्चर्ड) कोशिकाओं में क्रोमोसोम विकार (सी ए) शामिल होंगे। इन-विवो अध्ययनों में माइक्रोन्यूक्लियस जांच (एम एन ए) या क्रोमोसोम विकार शामिल होगी, जो कृतक अस्थि मज्जा में की जाएगी। क्रोमोसोम विकार के आंकड़ा विश्लेषण में 'अंतरालों' (गैप्स) का विश्लेषण शामिल होगा। कोशिका विषाक्त कैंसररोधी एजेंट : चरण 1 और 2 परीक्षणों से पहले जातिविषाक्तता आंकड़ों की अपेक्षा नहीं होगी। किंतु चरण 3 के परीक्षणों हेतु आवेदन करने के पहले ये अध्ययन पूरे कर दिए जाएंगे।

टिप्पणियां :

एम्स (AMES) जांच (सलोनेला में विपरीत परिवर्तन -जांच) : एस. टाइफिम्यूरियम टेस्टर स्ट्रेन जैसे कि टीए 98, टीए 100, टीए 102, टीए 1535, टीए 97, या एश्चेरिशिया कोली डब्लूपी 2 uvrA या एश्चेरिशिया कोली डब्लूपी 2 uvrA (पीकेएम101) का प्रयोग किया जाएगा।

- i. इन-विट्रो संपर्क (उपापचयी प्रेरण सहित अथवा रहित, एस 9 मिक्स) न्यूनतम 5 लॉग के मात्रा स्तर पर किया जाएगा। "विलायक और "धनात्मक" नियंत्रण का प्रयोग किया जाएगा। ऊपर उल्लिखित टेस्टर स्ट्रेन में, "विलायक" और "धनात्मक नियंत्रण में क्रमशः में 9 - अमीनो - एक्रीडाइन, 2 - नाइट्रोफलोरीन, सोडियम एजाइड और माइटोमाइसिन सी, सम्मिलित हो सकेंगे। प्रत्येक सेट में न्यूनतम तीन प्रतिकृतियां (रेप्लिकेट) होंगे। स्पॉटेनियस रिवर्टेन्ट्स की तुलना में रिवर्टेन्ट्स की संख्या में 2.5 गुना (अथवा अधिक) वृद्धि धनात्मक मानी जाएगी।
- ii. इन-विट्रो कोशिका-आनुवंशिक परख: कोशिका कड़ी का प्रयोग करते हुए इन विट्रो-कोशिका - आनुवंशिक जांच के लिए वांछित विषाक्तता स्तर होगा - उत्पन्न की गई कोशिकाओं (कल्चर) के सम्मिलित या कोशिकाओं की संख्या में 50% से भी अधिक की कमी होगी। लिंफोसाइट कल्चर्स के लिए, मिटोटिक इंडेक्स (सूचकांक) में 50% से भी अधिक की रुकावट पर्याप्त मानी जाएगी। CHO कोशिकाओं में या कल्चर में मानव लिंफोसाइट पर किया

जाएगा । इन-विट्रो संपर्क (उपापचयी प्रेरण सहित अथवा रहित, एस 9 मिक्स), कम से कम 3 लॉग मात्रा का प्रयोग करके किया जाएगा । “विलायक” और “धनात्मक” नियंत्रण सम्मिलित किया जाएगा । मैटाबोलिक सक्रियता के साथ साइक्लोफास्फामाइड और बिना मैटाबोलिक सक्रियता के साथ माइटोमाइसिन C जैसा घनात्मक नियंत्रण दिया जाएगा, जिससे परीक्षण पद्धति को दिखाने वाले पृष्ठभूमि पर ऐसा बड़ा हुआ क्लास्टोजनिक प्रभाव पैदा किया जा सके जो परीक्षण पद्धति की संग्राहिता प्रदर्शित कर सकें । प्रत्येक सेट में न्यूनतम तीन प्रतिकृतियां होगी । मूल्यांकन के मानदंड के तौर पर, मेटाफेज क्रोमोसोमों में बढ़े हुए विकारों की संख्या का उपयोग किया जाएगा ।

- iii. इन-विट्रो माइक्रोन्यूक्लियस जांच : एक कृतक प्रजाति की (वरीयतः चूहा) की आवश्यकता होती है । जांच पदार्थ को देने का मार्ग वही होगा जिस मार्ग का उपयोग मानवों में किए जाने के लिए आरापित है । प्रति मात्रा समूह प्रति लिंग पांच जीवों का प्रयोग किया जाएगा । न्यूनतम तीन मात्रा स्तरों, और “विलायक” तथा “धनात्मक” नियंत्रण (यथास्थ) की परीक्षण किए जाएंगे । एक घनात्मक नियंत्रण, जैसे कि मिटोमाइसिन C अथवा साइक्लोफॉस्फामाइड का प्रयोग किया जाएगा । मात्रा देने का कार्य अध्ययन के दिन 1 और 2 पर किया जाएगा और उसके बाद अंतिम इंजेक्शन के 6 घंटों बाद जीवों को छोड़ दिया जाएगा । दोनों फेमोरा से अस्थि-मज्जा निकालकर उसे जानवरों के भ्रूण सीरम से फ्लश करके (20 मिनट), गोलियां बनाकर कांच की स्लाइडों पर उसे लीपा जाएगा । जीम्सा-में ग्रुइनवाल्ड स्टेनिंग की जाएगी और मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर पालीक्रोमेटिक एरिथ्रोसाइट्स में माइक्रोन्यूक्लाई की बढ़ी हुई संख्या का उपयोग किया जाएगा (न्यूनतम 1000) ।
- iv. इन-विट्रो कोशिका आनुवंशिक (साइटोजेनेटिक) जांच : एक कृतक प्रजाति (वरीयतः चूहा) का प्रयोग किया जाएगा । जांच पदार्थ को देने का मार्ग वही होगा जिसका उपयोग मानवों में किए जाने के लिए आरापित है । प्रति मात्रा समूह प्रतिलिंग पांच जीवों का प्रयोग किया जाएगा । न्यूनतम तीन मात्रा स्तरों और “विलायक” तथा “धनात्मक” नियंत्रण की जांच की जाएगी । घनात्मक नियंत्रण में साइक्लोफॉस्फामाइड सम्मिलित हो सकेगा । 1 दिन पर खुराक दी जाएगी और उसके 22 घंटे पश्चात् पेट की झिल्ली के अंदर कोल्चीसाइन दिया जाएगा । कोल्चीसाइन दिए जाने के 2 घंटे पश्चात् जीवों को छोड़ दिया जाएगा । दोनों फेमोरा से अस्थि-मज्जा निकालकर उसे हाइपटोनिक सेलन (नमकीन) से फ्लश किया जाएगा (20 मिनट), उसकी गोलियां बनाकर कार्नाय द्रव में पुनः लटकाया जाएगा । पुनः एक बार फिर कोशिकाओं की गोलियां बनाई जाएंगी और उन्हें पाश्चर पिपेट वाली स्वच्छ कांच की स्लाइड पर डाला जाएगा । जीम्सा स्टेनिंग की जाएगी और मूल्यांकन मानदंडों के तौर पर मेटाफेज क्रोमोसोम में बढ़े हुए विकारों (न्यूनतम 100) का प्रयोग किया जाएगा ।

1.7 कार्सिनोजेनिसिटी (परिशिष्ट 1, मद 4.8 देखें)

कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन उन सभी औषधों के मामले में किए जाएंगे जिनका लाक्षणिक प्रयोग 6 माह से अधिक समय तक किए जाने की संभावना है, के साथ-साथ उन औषधों के मामले में भी, जिनका प्रयोग पुराने और आवर्ती दशाओं में बार-बार तथा रूक कर किए जाने की संभावना है । कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन उन औषधियों के मामले में भी किए जाने की आवश्यकता होगी यदि, उत्पाद वर्ग में कार्सिनोजनक संभावना के पहले के प्रदर्शन के कारण उनकी कार्सिनोजनक संभावना के बारे में चिंताएं हों, जो कि मानवों की दृष्टि से प्रासंगिक समझी जाती हो या जहां संरचना — सक्रियता संबंध से कार्सिनोजनक के खतरे का संकेत मिलता हो या जब बारंबार खुराक विषाक्तता अध्ययनों में प्रीनियोप्लास्टिक घावों के प्रमाण मौजूद हों या जब मूल यौगिकों या उपापचयी (मेटाबोलाइट) तत्वों के दीर्घावधि

ऊतक-धारण का परिणाम स्थानीय ऊतक प्रतिक्रियाओं या अन्य शरीर-विकृति विज्ञान संबंधी प्रतिक्रियाओं के रूप में सामने आए। कुछ गंभीर रोगों के उपचार हेतु विकसित किए गए भेषजों के मामले में, विपणन स्वीकृति मिल जाने के पश्चात अनुज्ञापन अधिकारी कार्सिनोजेनिसिटी परीक्षणों को चलाने की अनुमति दे सकेगा।

ऐसे मामलों में, जहां चिन्हित जनसंख्या वर्ग में प्रत्याशित जीवनकाल छोटा हो (अर्थात् 2-3 वर्ष से कम) — वहां दीर्घावधि कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययनों की अपेक्षा नहीं होगी। ऐसे मामलों में, जहां कैंसर का उपचारी एजेंट साधारणतया सफल रहता है और जीवनकाल में उल्लेखनीय वृद्धि होती है, बाद में फिर से कैंसर होने की संभावना हो सकती है। जब ऐसे औषधों को ट्यूमर रहित रोगियों में सहायक उपचार के तौर पर उपयोग किए जाने का अथवा गैर-कैंसर चिन्हों में लंबे समय तक उपयोग करने का विचार हो, तो कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन आवश्यक हो सकते हैं/ होंगे। जब तक रोगी जनसंख्या वर्ग के बारे में विशेष चिंताएं न हों, बड़े पैमाने के लाक्षणिक परीक्षणों को चलाने से पहले, अग्रिम तौर पर, पूर्ण किए गए कृतक कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययनों की आवश्यकता नहीं है।

कार्सिनोजेनिसिटी अध्ययन कृतक (रोडेंट) प्रजातियों में किए जाएंगे (चूहे को वरीयता दी जाएगी)। मूषक का उपयोग उचित वैज्ञानिक औचित्य के साथ किया जाएगा। पशुओं की चुने गए वंश में स्वतः ट्यूमर होने की घटनाएं अत्यधिक या बहुत कम नहीं होनी चाहिए।

न्यूनतम तीन मात्रा स्तरों का प्रयोग किया जाएगा। सबसे बड़ी मात्रा अल्प-घातक होनी चाहिए, और इससे पशुओं के जीवनकाल में प्रत्याशित सामान्य जीवन काल की तुलना में 10% से ज्यादा की कमी नहीं आएगी। सबसे छोटी मात्रा, मानव उपचार के लिए आशयित मात्रा के साथ तुलना योग्य या उसकी गुणक होगी, उदाहरण के लिए, 2.5x ताकि प्रजातियों की संवेदनशीलता पर भी विचार किया जा सके। मध्यवर्ती खुराक अन्य दो खुराकों के बीच लघु गणकीय रूप से रखी जाएगी। एक अनुपचारित नियंत्रण समूह और (यदि चिन्हित हो) एक औषध-घोल (विहिकल) नियंत्रण समूह शामिल किए जाएंगे। औषधि को सप्ताह में 7 बार, जीवनकाल के उतने भाग तक दिया जाएगा, जितने भाग तक उसका प्रयोग उपचारात्मक दृष्टि से मनुष्य जीवनकाल के हिसाब से करने का विचार हो। साधारणतया मात्रा देने की अवधि चूहों के मामले में 24 माह तथा चूहिया के मामले में 18 माह होगी।

निगरानियों में आटोप्सी में पाये गये माइक्रोस्कोपिक (सूक्ष्मदर्शीय) बदलाव और अंगों तथा ऊतकों की विस्तृत ऊतक-विकृति विज्ञान संबंधी जानकारी सम्मिलित होगी। कार्सिनोजेनिसिटी के लिए अतिरिक्त जांचें (लघु-अविध जैव-जांचे, नवजात मूषक जांच अथवा ट्रांसजीनिक जीवों को शामिल कर की गई जांचें) जो मामला दर मामला आधार पर उनकी व्यवहार्यता के आधार पर भी की जा सकेगी।

टिप्पण :

प्रत्येक मात्रा वर्ग और सहयोगी नियंत्रण वर्ग, जिन्हें पहले समाप्त किए जाने का आशय नहीं है, उसमें प्रत्येक लिंग के कम से कम 50 पशु होंगे। नियोप्लासिया के अलावा रोग — विज्ञान का मूल्यांकन करने के लिए उच्च मात्रा सेटलाइट वर्ग में प्रत्येक लिंग के 20 पशु होंगे जबकि सेटलाइट नियंत्रण वर्ग में प्रत्येक लिंग के 10 पशु होंगे। निगरानी संबंधी पैरामीटरों के अंतर्गत उत्तेजना के लक्षण, शरीर के भार पर प्रभाव, भोजन की मात्रा लाक्षणिक रसायन पैरामीटरों, हेमाटोलोजी पैरामीटर, मूत्र विश्लेषण, अंगों का भार सकल रोग — विज्ञान तथा विस्तृत ऊतक विकृति — विज्ञान भी होंगे। हल्का और दुःसाध्य ट्यूमर विकास, उनका पता लगाने का समय, स्थान, आकार, ऊतक विकृति — विज्ञान स्वरूप आदि का विस्तृत विवरण दिया जाएगा।

1.8 नई औषधि के लाक्षणिक परीक्षण और विपणन के लिए पशु विषाक्तता संबंधी आवश्यकताएं

व्यवस्थित विषाक्तता अध्ययन

दवा देने का मार्ग	मनुष्य को प्रस्तावित दवा देने की अवधि	मानव चरण, जिसके (जिनके) लिए अध्ययन करना प्रस्तावित है	दीर्घकालिक विषाक्तता संबंधी अपेक्षाएं
मुख या आन्तरीय या परा-त्वचीय	एक दिन में एक खुराक अथवा कई खुराकें, एक सप्ताह तक	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 2 सप्ताह
	> 1 सप्ताह किंतु 2 सप्ताह तक	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह किंतु 4 सप्ताह तक	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 12 सप्ताह
	1 माह से अधिक		2 प्रजातियां: 24 सप्ताह
अंतःश्वसन (साधारण	2 सप्ताह तक	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 1 माह; (समयावधि 3 घंटे/दिन, 5 दिन/सप्ताह)
एनेस्थेटिक्स, एरोसोल्स)	4 सप्ताह तक	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 12 सप्ताह; (समयावधि 6 घंटे/दिन, 5 दिन/सप्ताह)
	> 14 सप्ताह	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 24 सप्ताह; (समयावधि 6 घंटे/दिन, 5 दिन/सप्ताह)
स्थानीय विषाक्तता अध्ययन			
त्वचीय	2 सप्ताह तक	1, 2	1 प्रजाति: 4 सप्ताह
		3	2 प्रजातियां: 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 12 सप्ताह
नेत्र, अथवा कान, अथवा नाक — 2 सप्ताह तक		1, 2	1 प्रजाति: 4 सप्ताह
		3	2 प्रजातियां: 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 12 सप्ताह
योनि या मलाशय	2 सप्ताह तक	1, 2	1 प्रजाति: 4 सप्ताह
		3	2 प्रजातियां: 4 सप्ताह
	> 2 सप्ताह	1, 2, 3	2 प्रजातियां: 12 सप्ताह

विशेष विषाक्तता अध्ययन

नर प्रजनन शक्ति अध्ययन

* 'नर स्वयंसेवी' / रोगियों में चरण 1, 2, 3

मादा प्रजनन तथा विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन

- * 2 प्रजातियों में भाग 2 अध्ययन, चरण 2, 3 में बच्चा धारण करने की आयु की मादा रोगी।
- * भाग 1 अध्ययन, चरण 3 में बच्चा धारण करने की आयु की मादा रोगी।
- * भाग 3 अध्ययन, लम्बी अवधि के लिए या जब भ्रूण विकास पर संभवतः प्रतिकूल प्रभाव के संकेत हों, उस अवधि के लिए गर्भवती या दूध पिलाने वाली माताओं को दी जाने वाली औषध के लिए चरण 3

एलरजेनिसिटी / हाईपरसेंसिटिविटी

- * चरण 1, 2, 3 — जब (त्वचीय अनुप्रयोग सहित) चिन्ता करने की कोई वजह हो या पेरेन्टरल औषधियों के लिए हो।

फोटो एलर्जी अथवा त्वचीय फोटो विषाक्तता

- * चरण 1, 2, 3 – यदि औषध अथवा उपापचय (मैटाबोलाइट) ऐसे एजेंट से संबंधित हो, जिससे फोटोसेंसिटिविटी या कार्य की प्रकृति ऐसी क्षमता का सुझाव देती है।

जैनोटोक्सीसिटी

- * इन विट्रो अध्ययन – चरण 1
- * इन विट्रो तथा इन विवो दोनों – चरण 2, 3

कार्सिनोजेनिसिटी :

चरण 3 – जब चिन्ता का कारण हो अथवा जब औषध को 6 महीने से अधिक के लिए उपयोग किया जाना हो।

संक्षेपाक्षर : 1, 2, 3 – नैदानिक परीक्षण के चरण

- टिप्पण : 1. दूसरे देशों में सृजित आंकड़ों को स्वीकार किया जा सकेगा और पशु विषाक्तता संबंधी आंकड़ों को मामले – दर – मामले के आधार पर आंकड़ों की गुणवत्ता तथा प्रयोगशाला(ओं) की विश्वसनीयता पर निर्भर करते हुए भारत में पुनरावृत्ति/नकल करने के नहीं लिए कहा जा सकेगा।
2. निश्चित मात्रा के सम्मिश्रण संबंधी अपेक्षाएं परिशिष्ट 6 में दी गई हैं।

1.9 बारंबार मात्रा विषाक्तता अध्ययनों के लिए अपेक्षित पशुओं की संख्या

समूह	14.28 दिन				84.182 दिन			
	कृतंक (रैट)		अकृतंक (नॉन-रोडेन्ट्स) (कुत्ता या बंदर)		कृतंक (चूहे)		अकृतंक(नॉन-रोडेन्ट्स) (कुत्ता या बंदर)	
	नर	मादा	नर	मादा	नर	मादा	नर	मादा
नियंत्रण	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
कम मात्रा	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
मध्यवर्ती मात्रा	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6
अधिक मात्रा	6-10	6-10	2-3	2-3	15-30	15-30	4-6	4-6

2.0 विषाक्तता अध्ययनों में शामिल किए जाने वाले प्रयोगशाला पैरामीटर

रूधिर – विज्ञान संबंधी पैरामीटर

- * हेमोग्लोबिन
- * कुल आर.बी.सी. काउंट
- * हेमेटोक्रिट
- * रेटीकुलोसाइट
- * कुल डब्ल्यू बी.सी.सी. काउंट
- * विशिष्ट डब्ल्यू बी.सी. काउंट
- * बिम्बाणु काउंट
- * टर्मिनल बाने मेरो परीक्षा
- * ई. एस. आर. (केवल अकृतंक) * साधारण ब्लड पिक्चर : असामान्य तथा अपरिपक्व कोशिकाओं का विशेष उल्लेख किया जाएगा।
- * स्कंदन पैरामीटर (केवल अकृतंक): रक्तसाव अवधि, स्कंदन अवधि, प्रोथ्रोमबिन अवधि उत्प्रेरित वार्षिक थ्रोम्बोप्लास्टिन अवधि

यूरिनलिसिस पैरामीटर

- * कलर
- * एपीयरेस
- * विशिष्ट गुस्त्व
- * 24 - घंटे में मूत्र की मात्रा
- * प्रतिक्रिया (pH)
- * एल्बुमिन
- * शुगर
- * ऐसेटोन
- * बाइल पिगमेंट
- * यूरोविलिनाचिन
- * आक्जुल्ट रक्त
- * मूत्र अवसाद की सूक्ष्मदर्शीय जांच

रक्त जैव रसायन पैरामीटर

- * ग्लूकोस
- * कोलेस्ट्रॉल
- * ट्राइग्लिसराइड्स
- * एच. डी. एल. कोलेस्ट्रॉल (केवल अकृतंक)

* एल. डी. एल. कोलेस्ट्रॉल	* विलिस्विन	* एस ची पी टी (ए.एल.टी.)	* एस. बी. बो. टी.
(केवल बकृतंक)			(ए. एस. टी.)
* एल्कलाइन फॉस्फेटेज (ए.एल.पी.)	* ची.बी.टी. (केवल बकृतंक)	* रक्त गूरिया नाइट्रोजन	* क्रिएटिनिन
* कुल प्रोटीन	* एल्बुमिन	* ग्लोबुलिन (आकलित मान)	* सोडियम
* पोटेशियम	* फॉस्फोरस	* कैल्सियम	
समग्र और सूक्ष्मदर्शीय शरीर विकृति विज्ञान			
* मास्तिष्क	* (मेरूदण्ड)	* बांस	* (मध्य कान)
सेरेब्रम, सेरिबेलम, मध्य मास्तिष्क			
* थाइराइड	* (पैराथाइराइड)	* विल्ली*	* थाइमस
* एड्रेनल*	* (पेक्रीयास)	* (ट्रेकिया)	* फेफड़े*
* हृदय*	* एबोरेटा	* बोसोफेगस	* पेट
* डिथोडेनम	* चेजुनम	* टर्मिनल इलियम	* कोलोन
* (रेक्टम)	* लीवर*	* किडनी*	* मूत्राशय
* एपिडिडायमिस	* टेस्टिस*	* बंडाशय	* यूटेरस
* त्वचा	* मेमरी ग्लैण्ड	* मेसेनटरिक लिम्फनोड	* स्केलेटल मंसल

* तारांकित किए गए बंग का वचन किया जाएगा।

() लघु कोष्ठक में सूचीबद्ध बंगों की जांच की जाएगी, यदि औषध की प्रकृति अथवा देखे गए प्रभावों से चिन्हित किया गया हो।

नैदानिक परीक्षणों के विभिन्न चरणों को चलाने के लिए आई एन डी का गैर-नैदानिक विषाक्तता परीक्षण और सुरक्षा मूल्यांकन आंकड़ों की आवश्यकता होगी।

टिप्पण : नीचे सूचीबद्ध किए गए गैर-लाक्षणिक विषाक्तता अध्ययनों के अध्ययन डिजाइनों की अनिवार्य फीचर के लिए परिशिष्ट 3 (बिंदु 1.1 से 1.7 और तालिका 1.8 तथा 1.9) को निर्दिष्ट करें।

चरण 1 लाक्षणिक परीक्षणों के लिए

व्यवस्थित विषाक्तता अध्ययन

i. एकल मात्रा विषाक्तता अध्ययन

ii. मात्रा श्रेणीकरण अध्ययन

iii. प्रस्तावित मानव संपर्क की अवधि के समर्थन में, उपयुक्त अवधि के आवर्ती मात्रा दैहिक विषाक्तता अध्ययन।

नर प्रजनन शक्ति अध्ययन

इन-विट्रो जीनविषाक्तता जांचें

लाक्षणिक अनुप्रयोग के प्रस्तावित मार्ग के साथ संगत स्थानिक विषाक्तता अध्ययन (लाक्षणिक संपर्क की प्रस्तावित लंबाई पर अवधि निर्भर करेगी)

एलर्जनिसिटी/ अतिसंवेदनशीलता (हाइपरसेंसिटिविटी) परीक्षण (जहां चिंता का कारण हो या आन्त्रेतर औषधियाँ जिसके अंतर्गत त्वचीय अनुप्रयोग भी हैं)

फोटो-एलर्जी या त्वचीय फोटो-विषाक्तता परीक्षण (यदि औषधि या उपापचयी से संबद्ध कई अभिकर्मन हो, जो फोटोसंवेदनशीलता उत्पन्न करे या क्रिया के स्वरूप से ऐसी संभावना का संकेत मिलता हो)

चरण 2 लाक्षणिक परीक्षणों के लिए

चरण 1 परीक्षण के लिए अनुमति प्राप्त करते समय, उचित संदर्भों के साथ, पहले ही प्रस्तुत किए समस्त गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों (ऊपर सूचीबद्ध किए गए) का सार उपलब्ध कराना।

चरण 2 परीक्षण सीधे ही आरंभ करने के लिए आवेदन के मामले में — ऊपर उपलब्ध करायी गई सूची के अनुसार चरण 1 परीक्षण के लिए अनुमति प्राप्त करने के लिए आवश्यक गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों के संपूर्ण ब्यौरे प्रस्तुत किए जाएंगे ।

प्रस्तावित मानव संपर्क की अवधि के समर्थन में, उपयुक्त अवधि के आवर्ती मात्रा व्यवस्थित विषाक्तता अध्ययन ।

इन-विवो जीनविषाक्तता (जीनोटॉक्सिसिटी) परीक्षण

खंड 2 प्रजनन/विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन (यदि बच्चों को जन्म देने में समर्थ आयु वर्ग महिला रोगियों को शामिल किया जाना हो)

चरण 3 लाक्षणिक परीक्षणों के लिए

चरण 1 और चरण 2 परीक्षणों के लिए अनुमति प्राप्त करते समय, उचित संदर्भों के साथ, पहले ही प्रस्तुत किए समस्त गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों (ऊपर सूचीबद्ध किए गए) का सार उपलब्ध कराया जाएगा ।

चरण 3 परीक्षण सीधे ही आरंभ करने हेतु आवेदन के मामले में — चरण 1 और चरण 2 के परीक्षणों के लिए अनुमति प्राप्त करने के लिए आवश्यक गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों के संपूर्ण ब्यौरे ऊपर उपलब्ध कराई गई सूची के अनुसार अनिवार्यतः प्रस्तुत किए जाएंगे ।

प्रस्तावित मानव संपर्क की अवधि के समर्थन में, उपयुक्त अवधि के आवर्ती मात्रा व्यवस्थित विषाक्तता अध्ययन ।

प्रजनन संबंधी / विकासात्मक विषाक्तता अध्ययन

खंड 1 (यदि बच्चों को जन्म देने में समर्थ आयु वर्ग की महिला रोगियों को शामिल किया जाना हो), और खंड 3 (गर्भवती या दूध पिलाने वाली माताओं को दिए जाने वाली औषधियों के लिए या जहां ऐसे संकेत मौजूद हों कि भ्रूण के विकास पर प्रतिकूल प्रभाव पड़ सकता है) ।

कार्सिनोजेनिसिटी (कैंसरजन्यता) अध्ययन (जब चिंता का कारण मौजूद हो या जब औषधि को 6 माह से अधिक समय तक दिया जाना हो)

चरण 4 लाक्षणिक परीक्षणों के लिए

चरण 1, 2 और 3 परीक्षणों के लिए अनुमति प्राप्त करते समय, उचित संदर्भों के साथ पहले ही प्रस्तुत किए गए समस्त गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों (ऊपर सूचीबद्ध किए गए) का सार उपलब्ध कराया जाएगा ।

यदि चरण 4 परीक्षण हेतु आवेदन किया जाता है, चरण 1, 2 और 3 के परीक्षण के लिए अनुमति प्राप्त करने के लिए आवश्यक गैर-लाक्षणिक सुरक्षा आंकड़ों के समस्त ब्यौरे ऊपर उपलब्ध कराई गई सूची के अनुसार अनिवार्यतः प्रस्तुत किए जाएंगे ।

उत्तम प्रयोगशाला प्रथाओं (जीएलपी) का प्रयोग ।

पशु अध्ययन किसी प्रत्यापित प्रयोगशाला में किए जाएंगे । जहां सुरक्षा भेषज गुण-विज्ञान अध्ययन, विष विज्ञान अध्ययनों का भाग हों, वहां ये अध्ययन भी किसी प्रमाणन-प्राप्त प्रयोगशाला में चलाये जाएंगे ।

परिशिष्ट 4

पशु भेषज—विज्ञान

1. सामान्य सिद्धान्त

मनुष्यों में उपचारात्मक प्रयोग का समर्थन करने के लिए विशिष्ट और साधारण भेषज—विज्ञान संबंधी अध्ययन किए जाएंगे। औषध विकास के प्रारम्भिक चरणों में सुरक्षा निर्धारण के लिए तर्कसंगत रूप से अध्ययन डिजाइन चुनने के लिए पर्याप्त जानकारी उपलब्ध न हो सके। ऐसी किसी स्थितियों में, सुरक्षा औषध—विज्ञान अध्ययनों के लिए एक साधारण दृष्टिकोण लागू किया जा सकेगा। सुरक्षा भेषज—विज्ञान अध्ययन ऐसे अध्ययन होते हैं, जिनके तहत उपचारात्मक श्रेणी या उससे ऊपर की श्रेणी में औषध संपर्क के सापेक्ष, शरीर—क्रिया विज्ञान पर किसी पदार्थ के भेषज गतिकीय—क्रिया विज्ञान संबंधी संभावित अवांछित प्रभावों का अन्वेषण किया जाता है।

1.1 विशिष्ट भेषजीय क्रियाएं

विशिष्ट और साधारण भेषज संबंधी क्रियाएं वे क्रियाएं हैं, जो मानवों के लिए उपचारात्मक संभावनाएं प्रदर्शित करती हैं। विशिष्ट अध्ययन जो किए जाएंगे और उनके डिजाइन अलग-अलग होंगे और ये अन्वेषण औषधों के गुणों तथा उनके आशयित उपयोगों पर आधारित होंगे। इन अध्ययनों को चलाने के लिए वैज्ञानिक तौर पर विधिमान्य पद्धतियों का प्रयोग किया जाएगा। उत्तम वैज्ञानिक सिद्धांतों के साथ नई प्रौद्योगिकियों (टेक्नोलॉजी) और पद्धतियों को प्राथमिकता दी जाएगी।

1.2 साधारण भेषजीय क्रियाएं

1.2.1 आवश्यक सुरक्षा भेषज विज्ञान

उपचारात्मक श्रेणी अथवा उससे ऊपर की श्रेणी में औषध संपर्क के सापेक्ष, शरीर क्रिया—विज्ञान पर किसी पदार्थ के भेषज—क्रिया विज्ञान संबंधी संभावित अवांछित प्रभावों का अन्वेषण करने के लिए सुरक्षा भेषज विज्ञान अध्ययन चलाने की आवश्यकता होगी। ये अध्ययन इन उद्देश्यों को ध्यान में रखते हुए डिजाइन किए जाएंगे — किसी पदार्थ के अवांछित भेषज गतिकीय विज्ञान संबंधी गुणों की पहचान करना, जो मानव सुरक्षा की दृष्टि से प्रासंगिक हों; विष—विज्ञान और/अथवा लाक्षणिक (क्लीनिकल) अध्ययनों में देखे गए विपरीत भेषज गतिकीय विज्ञान और/अथवा शरीर—विकृति विज्ञान संबंधी प्रभावों का मूल्यांकन करना; और देखे गए और/या संदिग्ध विपरीत भेषज गतिकीय विज्ञान प्रभावों की क्रियाप्रणाली की अन्वेषण करना। अनिवार्य सुरक्षा भेषज विज्ञान का उद्देश्य, अनिवार्य शारीरिक कार्यों पर परीक्षण औषध के प्रभावों का अध्ययन करना है। अनिवार्य अंग तंत्रों या प्रणालियों का अध्ययन किया जाएगा चाहिए जैसे कि हृदय संवहनी तंत्र, श्वसन तंत्र और केंद्रीय तंत्रिका तंत्र। वैज्ञानिक औचित्य के आधार पर अनिवार्य सुरक्षा भेषज—विज्ञान अध्ययनों को छोड़ा जा सकता है या उन्हें समर्थन प्रदान किया जा सकता है। इसके अलावा, कुछ विशेष अंगों, तंत्रों अथवा शारीरिक कार्यों की कुछ निश्चित जांच (चों) अथवा खोज (जों) को छोड़ने का वैज्ञानिक रूप से औचित्य सिद्ध किया जाना चाहिए।

1.2.1.1 हृदय संवहनी तंत्र

रक्तदाब, हृदयगति और इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम पर अन्वेषण औषधि के प्रभावों का अध्ययन किया जाएगा चाहिए। यदि संभव हो, तो इलेक्ट्रोफिजियोलोजी सहित इन *विट्रो*, इन *विवो* और/अथवा *एक्स विवो* विधियों पर भी विचार किया जाएगा।

1.2.1.2 केंद्रीय तंत्रिका तंत्र

मोटर (प्रेरक) क्रिया कलापों, व्यवहार संबंधी परिवर्तनों, समन्वय, संवेदी और सहज प्रतिक्रियाओं और शारीरिक तापमान पर अन्वेषण औषध के प्रभावों का अध्ययन किए जाएंगे ।

1.2.1.3 श्वसन तंत्र

श्वसन दर और दूसरे कार्यों, जैसे कि टाइडल वॉल्यूम (सांस में ली व छोड़ी जाने वाली हवा की मात्रा) और हीमोग्लोबिन ऑक्सीजन संतृप्ति पर अन्वेषण औषध के प्रभावों का अध्ययन किया जाना चाहिए ।

1.3 अनुवर्ती और पूरक सुरक्षा भेषज—विज्ञान अध्ययन

अनिवार्य सुरक्षा औषध—विज्ञान अध्ययनों के अतिरिक्त, अतिरिक्त पूरक और अनुवर्ती सुरक्षा भेषज—विज्ञान, अध्ययन चलाना उपयुक्त होगा । ये अध्ययन जिन बातों पर निर्भर करते हैं, वे हैं—जांच किए जा रहे पदार्थ के भेषज—विज्ञान गुणों या उसकी रासायनिक श्रेणी; तथा सुरक्षा भेषज—विज्ञान अध्ययनों, लाक्षणिक परीक्षणों, भेषज संबंधी सतर्कता (फार्माकोविजिलांस), प्रयोगात्मक इन विट्रो अथवा इन विवो अध्ययनों अथवा साहित्यिक रिपोर्टों से उत्पन्न आंकड़े ।

1.3.1 आवश्यक सुरक्षा भेषज—विज्ञान हेतु अनुवर्ती अध्ययन

अनुवर्ती अध्ययनों से हमें, आवश्यक सुरक्षा भेषज विज्ञान की तुलना में अतिरिक्त जानकारी या बेहतर समझ प्राप्त होती है ।

1.3.1.1 हृदय संवहनी तंत्र

इसके अंतर्गत हृदय संकुचन, संवहनी प्रतिरोध और हृदय संवहनी तंत्र पर रासायनिक मध्यवर्तियों, उनके एगोनिस्ट (प्रतिक्रिया उत्पन्न करने वाले) व एन्टागोनिस्ट (प्रतिक्रिया दबाने वाले) तत्वों का प्रभाव भी है ।

1.3.1.2 केंद्रीय तंत्रिका तंत्र

इसके अंतर्गत व्यवहार संबंधी अध्ययन, सीखना व स्मरण शक्ति, इलेक्ट्रोफिजियोलॉजी अध्ययन, तंत्रिका रसायन विज्ञान तथा लिगैंड बाइंडिंग अध्ययन भी है ।

1.3.1.3 श्वसन तंत्र

इसके अंतर्गत वायुमार्ग प्रतिरोध, कम्प्लाइंस (लोच), फुफ्फुसीय (फेफड़े संबंधी) धमनी दबाव, रक्त गैसों तथा रक्त क्ष भी है ।

1.3.2 पूरक सुरक्षा भेषज—विज्ञान अध्ययन

इन अध्ययनों को उन प्रतिकूल संभावित भेषजगुण—विज्ञान प्रभावों की अन्वेषण करने के लिए चलाने की अपेक्षा होती है, जिनका निर्धारण अनिवार्य सुरक्षा भेषजगुण—विज्ञान अध्ययनों में नहीं किया जाता और जो चिंता का विषय हों ।

1.3.2.1 मूत्र प्रणाली

इसके अंतर्गत — मूत्र की मात्रा, विशिष्ट गुरुत्व, ऑस्मोलैलिटी, क्ष प्रोटीन, कोशिका—विज्ञान और रक्त यूरिया नाइट्रोजन, क्रिएटिनीन व प्लाज्मा प्रोटीन आकलन भी है ।

1.3.2.2 स्वायत्त तंत्रिका तंत्र

इसके अंतर्गत —स्वायत्त तंत्रिका तंत्र के लिए प्रासंगिक संग्राहकों (रिसेप्टर्स) की बाइंडिंग और इन विवो या इन विट्रो रूप से एगोनिस्ट या एन्टागोनिस्ट के प्रति कार्यात्मक प्रतिक्रिया तथा स्वायत्त

तंत्रिकाओं को सीधे प्रेरित करने के प्रभाव और हृदय संवहनी प्रतिक्रियाओं पर उनके प्रभाव भी है।

1.3.2.3 जठरान्त्र (गैस्ट्रोइंटेस्टिनल) प्रणाली

इसके अंतर्गत — आन्त्र स्रावों पर अध्ययन, उदर चम् मापन, उदर श्लेष्मा जांच, बाइल (वित्तीय)

स्राव, इन विवो उदर खाली करने का समय और इन विट्रो इलियोसीकम संकुचन भी है।

1.3.2.4 अन्य अंग प्रणालियां

जब अंग प्रणालियों पर अन्वेषण औषध के उन प्रभावों का निर्धारण किए जाने के सम्बन्ध में कोई कारण है। जिनका अन्वेषण कहीं और न किया गया हो। उदाहरण के लिए, निर्भरता संभावना, कंकाल-तंत्रीय मांसपेशी, प्रतिरक्षा और अंतः स्रावी कार्यों का अन्वेषण किया जाएगा।

1.4 वे दशाएं, जिनमें सुरक्षा भेषज-विज्ञान अध्ययन आवश्यक नहीं

ऐसे मामलों में, जहां अन्वेषण औषध का भेषजगुण-विज्ञान भली-भाँति ज्ञात हो, और/अथवा जब औषध लगाए जाने वाले स्थान से दैहिक अवशोषण बहुत कम हो, तो स्थानिक तौर पर लगाई जाने वाली दवाओं के लिए सामान्यतः सुरक्षा भेषजगुण-विज्ञान अध्ययनों की आवश्यकता नहीं होगी, उदाहरण के लिए, ऐसी नई व्युत्पन्न जिनके भेषज गतिकी और भेषज क्रिया गुण समान हो।

1.5 लाक्षणिक विकास के सापेक्ष सुरक्षा भेषजगुण विज्ञान अध्ययनों का समय

1.5.1 मनुष्यों में प्रथम बार दिए जाने से पहले

मनुष्यों में प्रथम बार दिए जाने से पहले, अनिवार्य सुरक्षा भेषजगुण-विज्ञान में बताए गए जैव-कार्यों पर अन्वेषण औषध के प्रभावों का अध्ययन किया जाएगा। मामले के कारणों के आधार पर, यदि आवश्यक हो, तो सभी पहचान किए गए अनुवर्ती या पूरक अध्ययन किए जाएंगे।

1.5.2 लाक्षणिक विकास के दौरान

लाक्षणिक विकास के दौरान, जंतुओं या मनुष्यों में देखे गए या संदिग्ध विपरीत प्रभावों को स्पष्ट करने के लिए, अतिरिक्त अन्वेषणों की आवश्यकता हो सकेगी।

1.5.3 विपणन (मार्केटिंग) अनुमोदन हेतु आवेदन करने से पहले

जब तक अपेक्षित न हो, अनुमोदन से पहले पूरक और अनुवर्ती सुरक्षा भेषजगुण-विज्ञान अध्ययनों का निर्धारण किया जाएगा, और, यदि गैर-जरूरी हो इन्हें न करने का औचित्य बताया जाएगा। सुरक्षा भेषजगुण-विज्ञान अंतः बिंदुओं से संबंधित विष-विज्ञान अध्ययनों से प्राप्त जानकारी या लाक्षणिक अध्ययनों से प्राप्त जानकारी से ऐसे अध्ययनों को प्रतिस्थापित किया जा सकेगा।

1.6 उत्तम प्रयोगशाला व्यवहारों (जीएलपी का प्रयोग)

किसी प्रत्यायित (एक्रेडिटेड) प्रयोगशाला में ही पशु अध्ययन किए जाएंगे। जहां सुरक्षा भेषजगुण-विज्ञान अध्ययन, विष-विज्ञान अध्ययनों का भाग हों, इन्हें भी किसी प्रत्यायित प्रयोगशाला में चलाया जाएगा।

परिशिष्ट 5**अनुप्रमाणित सहमति****1. रोगी (सब्जेक्ट) के अनुप्रमाणित सहमति दस्तावेजों की जांच सूची****1.1 आवश्यक तत्व**

- (1) यह कथन कि अध्ययन में अनुसंधान और अनुसंधान के उद्देश्य का स्पष्टीकरण करना शामिल है ।
- (2) रोगी के भाग लेने की संभावित अवधि ।
- (3) सभी आक्रामक प्रक्रियाओं सहित, अपनाई जाने वाली प्रक्रियाओं का विवरण ।
- (4) रोगी के लिए किसी औचित्यपूर्ण पूर्वानुमेय जोखिम या असुविधाओं का विवरण ।
- (5) रोगी को अथवा दूसरों को प्राप्त अनुसंधान के फलस्वरूप औचित्यपूर्ण रूप से प्रत्याशित लाभों का विवरण, यदि किसी प्रकार के फायदे की उम्मीद न हो तो रोगी की जानकारी में लाया जाए ।
- (6) रोगी को उपलब्ध विशिष्ट उपचार वैकल्पिक प्रक्रियाओं या निदानों को प्रकट करना ।
- (7) विवरण, जिसमें यह बताना कि रोगों की पहचान करने वाले अभिलेखों की गोपनीयता किस सीमा तक बनाए रखी जाएगी और रोगी की चिकित्सा अभिलेख किसके पास रहेंगे ।
- (8) परीक्षण उपचार अनुसूची (अनुसूचियाँ)-और प्रत्येक उपचार के लिए यदा कदा होने की अधि संभाव्यता (यदा कदा परीक्षणों के लिए) ।
- (9) परीक्षण से संबंधित क्षति की दशा में रोगी के लिए उपलब्ध मुआवज़ा और/अथवा उपचार
- (10) परीक्षण से संचलित संदेह के लिए दुविधाओं और रोगियों के अधिक और किसी नुकसान की घटना के बारे में स्पष्टीकरण
- (11) परीक्षण में भाग लेने के लिए रोगी को प्रत्याशित निर्धारित भुगतान, यदि कोई हो ।
- (12) परीक्षण में भाग लेने के बारे में रोगी की जिम्मेदारियाँ
- (13) यह विवरण कि अध्ययन में भागीदारी स्वैच्छिक है, कि रोगी किसी भी समय अध्ययन से हट सकता है और यह कि भागीदारी से मना करने पर न तो कोई दंडशुल्क (पेनल्टी) लगेगा और न ही किसी दूसरे ऐसे फायदों की क्षति होगी जिनके लिए रोगी अन्यथा पात्र है ।
- (14) कोई भी दूसरी उपयुक्त जानकारी ।

1.2 अतिरिक्त तत्व जिनकी अपेक्षा की जा सकती है

- क. पूर्व अनुमानित परिस्थितियों का विवरण, जिनमें रोगी की सहमति के बिना अन्वेषक द्वारा उसकी भागीदारी को समाप्त की जा सकती है ।
- ख. रोगी के अतिरिक्त खर्च लागत जो अध्ययन में भागीदारी से घेर लेते हैं ।
- ग. अनुसंधान से रोगी के हटने के निर्णय के परिणाम और रोगी द्वारा भागीदारी को व्यवस्थित रूप से समाप्त करने की प्रक्रियाएं ।
- घ. यह विवरण कि, यदि अनुसंधान के दौरान कोई ऐसे उल्लेखनीय नए तथ्य सामने आते हैं, जिनसे रोगी द्वारा भागीदारी जारी रखने की इच्छा प्रभावित हो सकती हो, तो ऐसे तथ्य समयोचित रूप से रोगी को अथवा उसके प्रतिनिधि को बता

दिए जाएंगे।

ड. यह विवरण कि किसी विशेष उपचार या प्रक्रिया में रोगी के लिए (अथवा यदि रोगी गर्भवती हो जाती है तो भ्रूण के लिए) ऐसे जोखिम शामिल हो सकते हैं, जिनके बारे में वर्तमान में अकव्यित है।

च. अध्ययन में नामांकित किए गए रोगियों की अनुमानित संख्या

2. किसी लाक्षणिक (या नैदानिक) परीक्षण में भाग लेने वाले रोगियों (सब्जेक्ट्स) के लिए अनुप्रमाणित सहमति प्ररूप का फॉर्मेट।

लाक्षणिक परीक्षण में भाग लेने के लिए 'अनुप्रमाणित सहमति प्ररूप'

अध्ययन का शीर्षक :

अध्ययन संख्या :

रोगी के आधारित : _____ रोगी का नाम : _____

जन्मतिथि/उम्र : _____

कृपया आधार करें

बॉक्स (रोगी)

(1) मैं पुष्टि करता/करती हूँ कि मैंने उपर्युक्त अध्ययन के लिए

()

तारीख _____ के जानकारी-पत्र को पढ़ व

समझ लिया है और मुझे प्रश्न पूछने का अवसर दिया गया है।

(2) मैं समझता/समझती हूँ कि अध्ययन में मेरी भागीदारी स्वैच्छिक है और मैं किसी भी

()

समय, बिना कोई कारण बताए, अध्ययन से हटने के लिए स्वतंत्र हूँ और ऐसा करने

से मुझे मिलने वाली चिकित्सा देखभाल पर या मेरे कानूनी अधिकारों पर कोई

फर्क नहीं पड़ेगा।

(3) मैं समझता/समझती हूँ कि इस लाक्षणिक (क्लीनिकल) परीक्षण के प्रायोजकों, प्रायोजक की

()

ओर से कार्यरत व्यक्तियों, आचार-समिति तथा विनियामक प्राधिकरणों को वर्तमान अध्ययन के

संबंध में तथा इसके संबंध में आगे किए जाने वाले किसी अनुसंधान के बारे में, जो इस संदर्भ में

किए जा सकते हैं, चाहे मैं परीक्षण से हट जाऊँ

मेरे स्वास्थ्य रिकार्डों को देखने के लिए, मेरी अनुमति लेने की जरूरत नहीं

होगी, मैं इससे सहमत हूँ। तथापि मैं समझता / समझती हूँ

कि किसी भी तीसरे पक्ष को दी गई अथवा प्रकाशित

की गई जानकारी में, मेरी पहचान प्रगट नहीं की जाएगी।

(4) मैं इस अध्ययन के फलस्वरूप प्राप्त आंकड़ों (डाटा) अथवा परिणामों के उपयोग को

()

प्रतिबंधित न करने के लिए सहमति देता/देती हूँ, परन्तु ऐसा उपयोग केवल

वैज्ञानिक उद्देश्य (श्यों) के लिए हो।

(5) मैं उपर्युक्त अध्ययन में भाग लेने के लिए सहमति देता/देती हूँ।

()

रोगी/विधिक स्वीकार्य प्रतिनिधि के हस्ताक्षर (अथवा अंगूठे का निशान) : _____

तारीख : _____ / _____ / _____

हस्ताक्षरकर्ता का नाम : _____

अन्वेषक के हस्ताक्षर : _____ तारीख : _____ / _____ / _____

अध्ययन अन्वेषक का नाम : _____

साक्षी के हस्ताक्षर : _____ तारीख : _____ / _____ / _____

साक्षी का नाम : _____

परिशिष्ट 6

निर्धारित मात्रा संयोजन (एफ. डी. सी.)

निर्धारित मात्रा संयोजनों में किसी विशेष संकेतों के लिए एक या अधिक सक्रिय संघटकों वाले उत्पादों का उल्लेख किया जाता है। निर्धारित मात्रा संयोजनों को निम्नलिखित समूहों में बांटा जा सकता है और विपणन के लिए अनुमोदन हेतु अपेक्षित आंकड़ों के बारे में नीचे बताया गया है :-

(क) निर्धारित मात्रा संयोजनों के पहले समूह में वे शामिल होते हैं जिनमें एक या अधिक सक्रिय अवयव किसी नई औषधि के हैं। विपणन के लिए अनुमोदित किए जाने वाले ऐसे निर्धारित मात्रा संयोजनों के लिए प्रस्तुत किए जाने वाले आंकड़ें वही होंगे जो किसी नए औषधि (लाक्षणिक परीक्षण सहित) के लिए अपेक्षित हों (नियम 122 ड., मद (क) देखें)।

(ख) 1. निर्धारित मात्रा संयोजनों के दूसरे समूह में वे शामिल होंगे जिसमें पहले से ही अलग - अलग अनुमोदित विपणन के लिए हो, को सक्रिय अवयवों को एक विशेष दावे के लिए पहलीबार संभावित किया जाता है और जहां पर अवयवों की भेषज गतिकी या भेषज गतिकी प्रकृति की महत्त्वपूर्ण पारस्परिक क्रिया होने की संभावना हो (देखें नियम 122 ड., मद (ग))। यदि लाक्षणिक परीक्षण दूसरे देशों में निर्धारित मात्रा संयोजकों के साथ पूरे किए गए हों, तो ऐसे परीक्षणों की रिपोर्ट प्रस्तुत की जाएगी। यदि निर्धारित मात्रा से योजनों का विदेशों में विपणन किया जाता है तो दूसरे देशों में विनियामक स्तर के बारे में उल्लेख किया जाएगा (देखें परिशिष्ट 1 मद 9)।

2. विपणन की अनुमति के लिए उपयुक्त रसायन और भेषज आंकड़ें प्रस्तुत किए जाएंगे।

ऐसे संयोजन का विश्व में कहीं भी विपणन नहीं किया जाता है लेकिन उक्त दावे के लिए इन औषधियों को (निर्धारित मात्रा संयोजनों के रूप में नहीं, अपितु अलग-अलग) सहवर्ती के रूप में पहले ही उपयोग में लाया जा रहा हो, तो विपणन की अनुमति रसायन तथा भेषज आंकड़ों के आधार पर प्रदान की जा सकती है। प्रस्तावित मात्रा स्वरूप की स्थिरता को दर्शाने वाले आंकड़े भी प्रस्तुत करने होंगे।

3. किसी अन्य ऐसे निर्धारित मात्रा संयोजनों के लिए लाक्षणिक परीक्षण अपेक्षित होंगे। ऐसे निर्धारित खुराक संयोजनों के साथ लाक्षणिक परीक्षण करने के लिए अनुमति प्राप्त करने हेतु अलग-अलग अवयवों के बारे में उपलब्ध भेषज गुण विज्ञान, विष विज्ञान संबंधी तथा लाक्षणिक आंकड़ों का सारांश प्रस्तुत किया जाएगा और साथ में उनके संयोजन का अनुपात। इसके अतिरिक्त, अत्यधिक विषाक्तता संबंधी आंकड़े (एल. डी 50) तथा भेषकगुण-विज्ञान संबंधी आंकड़ें

प्रस्तावित अनुपात में अलग-अलग अवयवों तथा उनके संयोजन के बारे में प्रस्तुत किए जाएंगे।

- (ग) निर्धारित मात्रा संयोजनों के तीसरे समूह में वे शामिल होते हैं जिन्हें बाजार में पहले ही लाया या भेजा जा चुका है, लेकिन जिसमें, या तो सक्रिय अवयवों के अनुपात को बदलने अथवा एक नया चिकित्सीय दावा करने का प्रस्ताव हो। इस प्रकार के निर्धारित मात्रा से योजनों के लिए विपणन (मार्केटिंग) अनुमति प्राप्त करने हेतु प्रकाशित की गई रिपोर्टों सहित (यदि कोई हो) उपयुक्त औचित्य प्रस्तुत किए जाएंगे। दावे की प्रकृति तथा प्रस्तुत किए गए आंकड़ों के आधार पर अनुमति प्रदान की जाएगी।
- (घ) निर्धारित मात्रा संयोजनों के चौथे समूह में वे शामिल होंगे जिनके अलग-अलग सक्रिय अवयवों (अथवा उसी श्रेणी से औषधियों) का वर्षों से एक विशेष संकेत (संकेतों) में व्यापक रूप में उपयोग में लाया गया है, जिनका अनुरूप उपयोग प्रायः जरूरी होता है तथा सुविधा के अलावा किसी प्रकार का दावा किए जाने का कोई प्रस्ताव न हो। यह निरूपित करना होगा कि प्रस्तावित मात्रा स्वरूप स्थिर है तथा अवयवों की भेषज गतिकी या भेषज गतिकी प्रकृति की महत्वपूर्ण पारस्परिक क्रिया होने की संभावना नहीं है।

इन निर्धारित खुराक संयोजनों के लिए सामान्य तौर पर मानव अथवा पशु संबंधी किसी प्रकार के अतिरिक्त आंकड़ों की आवश्यकता नहीं होती है और यदि निर्धारित खुराक संयोजनों का एक स्वीकार्य तर्काधार हो तो विपणन की अनुमति प्रदान की जा सकती है।

परिशिष्ट 7

अन्वेषक द्वारा वचनबंधः

1. प्रधान अन्वेषक (या जब प्रधान अन्वेषक न हो, तो अन्वेषक (कों)) का पूरा नाम, पता और उपाधि
2. मेडिकल कालेज, अस्पताल अथवा अन्य सुविधा का नाम और पता, जहां लाक्षणिक परीक्षण किए जाएंगे : शिक्षा, प्रशिक्षण और अनुभव, जिससे लाक्षणिक परीक्षण के लिए अन्वेषक अर्हता होता है (चिकित्सा परिषद की पंजीकरण संख्या सहित ब्योरा और/या अर्हताओं संबंधी कोई अन्य विवरण संलग्न करें)।
3. अध्ययन में प्रयोग की जाने वाली सभी लाक्षणिक प्रयोगशाला सुविधाओं के नाम और पते।
4. उस आचार समिति का नाम और पता, जो अध्ययन के अनुमोदन और निरन्तर समीक्षा करने के लिए उत्तरदायी है।
5. अनुसंधान दल के ऐसे अन्य सदस्यों (सह-अथवा उप-अन्वेषकों) के नाम, जो अन्वेषण करने में अन्वेषक की सहायता करेंगे।
6. अन्वेषक द्वारा किए जाने वाले लाक्षणिक परीक्षण का नवाचार शीर्षक और अध्ययन संख्या (यदि कोई हो)।

7. प्रतिबद्धता:

क. मैंने लाक्षणिक नवाचार की अच्छी तरह समीक्षा कर ली है और इस बात से सहमत हूँ कि इसमें अध्ययन करने के लिए सभी आवश्यक सूचनाएं निहित हैं। मैं उस समय तक अध्ययन शुरू नहीं करूँगा/करूँगी जब तक आचार समिति और विनियामक के सभी जरूरी अनुमोदन प्राप्त नहीं हो जाते हैं।

ख. मैं वर्तमान नवाचार के अनुसार अध्ययन करने को सहमत हूँ। मैं नवाचार से किसी प्रकार के अन्तर या परिवर्तन को प्रायोजक की सहमति और संशोधन की आचार समिति से पूर्व समीक्षा और लिखित अनुमोदन / अनुकूल राय के बिना क्रियान्वित नहीं करूँगा/करूँगी, सिवाए उस दशा के जब परीक्षण प्रयोग वस्तु के तत्काल जोखिम को समाप्त करना जरूरी हो या जब निहित परिवर्तन केवल तर्कसंगत या प्रशासनिक प्रकृति के हों।

ग. मैं अपने स्थल पर स्वयं लाक्षणिक परीक्षण करने और/अथवा पर्यवेक्षण के लिए सहमत हूँ।

- घ. मैं सभी रोगियों (सब्जेक्ट्स) को यह जानकारी देने के लिए सहमति देता/देती हूँ कि इन औषधों का प्रयोग अन्वेषणात्मक उद्देश्यों के लिए किया जा रहा है और मैं यह सुनिश्चित करूँगा/करूँगी कि जानकारीयुक्त सहमति एवं आचार समिति की समीक्षा प्राप्त करने तथा जी सी पी दिशा-निर्देशों में निर्धारित स्वीकृति लेने संबंधी अपेक्षाएं पूरी की जाएं।
- ड. मैं विनियामक और जी. सी. पी. दिशा-निर्देशों के अनुसार, अन्वेषण (णों) के दौरान हुए समस्त प्रतिकूल अनुभवों के बारे में प्रायोजक को सूचित करने के लिए सहमत हूँ।
- च. मैंने औषधि के संभावित जोखिमों और गौण प्रभावों सहित अन्वेषक के विवरणिका में दी गई सूचना को पढ़ लिया है तथा समझ लिया है।
- छ. मैं यह सुनिश्चित करने को सहमत हूँ कि अध्ययन करने में सहायता करने वाली सभी सहयोगी, साथी तथा कर्मचारी उपयुक्त रूप से योग्य और अनुभवी हैं, तथा परीक्षण में उनकी वचनबद्धताओं को पूरा करने में उनके दायित्वों के बारे में उन्हें सूचित कर दिया गया है।
- ज. मैं पर्याप्त और सही रिकार्ड रखने को सहमत हूँ और मैं नियामकों तथा जी. सी. पी. प्रावधानों के अनुसार प्रायोजक, आचार समिति, अनुज्ञापन प्राधिकारी अथवा उनके प्राधिकृत प्रतिनिधियों द्वारा की जा रही लेखा-परीक्षा/ निरीक्षण के लिए इन रिकार्डों को उपलब्ध कराऊँगा / कराऊँगी। मैं नियामक प्राधिकारियों या प्रायोजक द्वारा अधिकृत प्रतिनिधियों द्वारा की जा रही लेखा - परीक्षा संबंधी किसी अध्ययन में पूरा सहयोग करूँगा/करूँगी।
- झ. मैं लाक्षणिक परीक्षण कार्यकलापों में हुए समस्त परिवर्तनों तथा मानव प्रयोग वस्तु अथवा अन्य के लिए जोखित वाली अप्रत्याशित सभी समस्याओं के बारे में आचार समिति को तत्काल सूचित करने को सहमत हूँ।
- ञ. मैं सभी अप्रत्याशित गंभीर प्रतिकूल घटनाओं के बारे में, उनके घटित होने के चौदह कलेंडर दिवसों के भीतर, प्रायोजक और आचार समिति को सूचित करने की सहमति देता/देती हूँ।
- ट. मैं भाग लेने वाले सभी अध्ययन रोगियों की पहचान के बारे में गोपनीयता बनाए रखूँगा/रखूँगी तथा अध्ययन आंकड़ों की सुरक्षा और गोपनीयता सुनिश्चित करूँगा / करूँगी।
- ठ. मैं लाक्षणिक अन्वेषकों के दायित्वों के बारे में सभी अन्य अपेक्षाओं, दिशा-निर्देशों और सांविधिक दायित्वों का पालन करने के लिए सहमत हूँ।
8. अन्वेषक के तारीख सहित हस्ताक्षर

परिशिष्ट 8

आचार समिति

1. आचार-समिति में कम से कम सात सदस्य होंगे। आचार-समिति अपने सदस्यों में से एक अध्यक्ष (जो संस्था से बाहर का हो) और एक सदस्य सचिव नियुक्त करेगी। अन्य सदस्यों में, आम जनता सहित, चिकित्सा/ गैर-चिकित्सा, वैज्ञानिक और गैर-वैज्ञानिक व्यक्ति मिले-जुले रूप से होंगे, ताकि विभिन्न मतों को प्रतिबिंबित हो सके।

प्रत्येक नवाचार के पुनर्विलोकन के लिए आचार समिति की जनपूर्ति में कम से कम 5 सदस्य होंगे, निम्नलिखित प्रतिनिधित्व सहित :

- (क) मूल चिकित्सा वैज्ञानिक (एक औषध-विज्ञानी को वरीयतः)
 (ख) नैदानिक
 (ग) विधि विशेषज्ञ
 (घ) समाज-विज्ञानिक/गैर-सरकारी स्वैच्छिक अभिकरण का प्रतिनिधि/दार्शनिक/आचार/धर्म-विज्ञानी अथवा ऐसा ही कोई व्यक्ति
 (ङ) समाज का आम व्यक्ति

हर हाल में, आचार-समिति में कम से कम एक ऐसा सदस्य सम्मिलित करना होगा, जिसकी रुचि/विशेषज्ञता का प्राथमिक क्षेत्र गैर-वैज्ञानिक हो, और कम से कम एक ऐसा सदस्य भी, जो संस्था/परीक्षण स्थान से संबद्ध न हो। इसके अतिरिक्त, आचार-समिति में उचित लिंग प्रतिनिधित्व होगा। यदि अपेक्षित हो, तो विचार प्राप्त करने के लिए विषय के विशेषज्ञों को आमंत्रित किया जा सकता है। इसके अतिरिक्त, अनुसंधान के क्षेत्र की अपेक्षाओं के आधार पर, उदाहरण के लिए, एच आई वी एड्स, आनुवांशिक विकृतियाँ, आदि; जहाँ तक संभव हो आचार-समिति में विशिष्ट रोगी वर्गों को भी प्रतिनिधित्व दिया जाएगा।

अध्ययन से संबंधित मामलों पर मत देने/राय उपलब्ध कराने का कार्य केवल उन्हीं आचार-समिति सदस्यों द्वारा किया जाएगा, जो लाक्षणिक (क्लीनिकल) परीक्षण तथा परीक्षण के प्रायोजक से स्वतंत्र हों।

2. आचार समिति द्वारा लाक्षणिक (क्लीनिकल) परीक्षण की स्वीकृति के लिए रूप विधान

सेवा में

डा०

प्रिय डा० _____

संस्थागत आचार-समिति/स्वतंत्र आचार-समिति (जैसा उपयुक्त हो, समिति के नाम का अभिव्यक्ति करें) ने शीर्षक के लाक्षणिक परीक्षण (क्लीनिकल ट्रायल) को चलाने हेतु आपके आवेदन पर तारीख _____ को समीक्षा तथा उस पर विचार विमर्श किया।

निम्नलिखित दस्तावेजों की पुनर्विलोकन किया गया :

- (क) परीक्षण नवाचार (नवाचार संशोधनों सहित), तारीख _____, रूपांतर संख्या(ए) _____
 (ख) रोगी जानकारी-पत्र और अनुप्रमाणित सहमति फार्म (अपडेट सहित, यदि कोई हो) अंग्रेजी और/अथवा देशी भाषा में।
 (ग) अन्वेषक का विवरणिका (ब्रोशर), तारीख _____, रूपांतर संख्या _____
 (घ) रोगी प्रोदम्बन के लिए प्रस्वावित पद्धतियाँ जिसके अन्तर्गत, इस प्रलोभन के उपभोग के लिए प्रभावित विज्ञापन भी है।
 (ङ) प्रधान अन्वेषक का वर्तमान सी वी (कैरीयर का संक्षिप्त विवरण)।
 (च) भाग लेने के लिए तथा अध्ययन में भाग लेने के दौरान गंभीर प्रतिकूल घटना होने की दशा में बीमा पॉलिसी/प्रतिकर।
 (छ) प्रायोजक के साथ अन्वेषक का करार।
 (झ) अन्वेषकका वचनबद्ध (परिशिष्ट 7)

तारीख _____ का _____ बजे (स्थान) में हुई बैठक में आचार समिति के निम्नलिखित सदस्य उपस्थित थे :

_____ आचार समिति के अध्यक्ष,

_____ आचार समिति के सदस्य सचिव,

पदनाम सहित प्रत्येक सदस्य का नाम,

हम प्रस्तुत किए गए प्ररूप में, परीक्षण नवाचार को एतद्वारा स्वीकृति प्रदान करते हैं।

संस्थागत आचार-समिति/स्वतंत्र आचार-समिति अध्ययन में हुई प्रगति, अध्ययन के दौरान हुई किसी प्रकार की गंभीर प्रतिकूल घटना, संलेख तथा रोगी सूचना/सूचित सहमति में हुए किसी परिवर्तन के बारे में बताए जाने की आशा करती है और यह मांग करती है कि उसे अंतिम रिपोर्ट की एक प्रति उपलब्ध कराई जाए।

भवदीय

सदस्य सचिव, आचार-समिति

परिशिष्ट 9

नई औषधियों की स्थिरता जांच

तापमान, आर्द्रता और प्रकाश जैसे पर्यावरण संबंधी विभिन्न कारकों के प्रभाव में समय से औषध पदार्थ अथवा विनिर्मितियों की गुणवत्ता किस प्रकार भिन्न होती है, इस तथ्य के बारे में प्रमाण देने के लिए और विनिर्मितियों तथा संस्तुत भण्डारण स्थितियों के लिए स्वतः जीवन सुनिश्चित करने के लिए स्थिरता जांच करनी होती है।

स्थिरता अध्ययन के अन्तर्गत औषध पदार्थ के उन लक्षणों की जांच करना भी है जो भण्डारण के दौरान परिवर्तन करने के लिए अति संवेदनशील हो और जिनसे गुणवत्ता, सुरक्षा और/या प्रभावकारिता पर प्रभाव पड़ने की संभावना हो। विनिर्मितियों के मामले में, परीक्षण में तथा उपयुक्त भौतिक, रासायनिक, जैविक सूक्ष्म जैविक लक्षणों, परिरक्षित पदार्थ (यथा उपचायक रोधी (एंटीआक्सीडेंट) प्रति सूक्ष्म जीवों, एंटीमाइक्रोबियल परिरक्षित)

कार्यात्मक जांच (यथा मात्रा वितरण प्रणाली के लिए) शामिल होंगे। विधिमान्य स्थिरता-सूचक विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं का अनुप्रयोग किया जाएगा। दीर्घकालिक अध्ययन के लिए, औषध-पदार्थ के स्थिरता संबंधी रूपरेखा को सुनिश्चित करने के लिए परीक्षण की बारम्बारता पर्याप्त होगी।

साधारणतया किसी औषध पदार्थ को भण्डारण की दशाओं के अधीन मूल्यांकन किया जाएगा, जो उसकी तापीय स्थिरता और, यदि लागू हो, तो आर्द्रता के लिए इसकी संवेदनशीलता की जांच करेगा और चुने हुए अध्ययन की अवधि में भण्डारण, लदान तथा उत्तरवर्ती उपयोग को शामिल करना पर्याप्त होगा।

औषध-पदार्थ की दबाव जांच संभावित अवक्रमण उत्पादों की पहचान करने के लिए की जाएगी, जो क्रमशः अवक्रमण रास्तों की स्थापना, अणु की मूलभूत स्थिरता तथा प्रयुक्त विश्लेषणात्मक प्रक्रियाओं की शक्ति को निर्दिष्ट करते हुए स्थिरता को वैधीकृत करेगा। दबाव जांच की प्रकृति विशेष औषध पदार्थ तथा अन्तर्ग्रस्त विनिर्मित के स्वरूप पर निर्भर करेगी।

साधारणतया दबाव जांच, औषध-पदार्थ के अकेले बैच पर की जा सकती है। इसमें, औषध पदार्थ पर तापमान, आर्द्रता के प्रभाव जहां उपयुक्त हों आक्सीडेशन, तथा प्रकाशित - अपघटन (फोटोलिसिस) को शामिल होगा।

आंकड़े यथास्थित (क) औषध पदार्थ के साथ फार्मुलेशन के कम से कम एक प्राथमिक बैच पर प्रकाश - स्थिरता और (ख) व्यापक किस्म के PH मूल्यों पर जल-अपघटन (हाइड्रोलिसिस) के लिए औषध पदार्थ की अतिसंवेदनाशीलता के लिए उपलब्ध किए जाएंगे।

दीर्घकालिक जांच में प्रस्तुत करते समय, औषध पदार्थ या फार्मुलेशन के कम से कम तीन प्राथमिक बैचों पर, न्यूनतम 12 महीने की अवधि शामिल होगी और प्रस्तावित स्वतः जीवन को शामिल करने के लिए पर्याप्त समय अवधि के लिए जारी रखा जाएगा।

त्वरित जांच प्रस्तुत करने के समय न्यूनतम 6 मास की अवधि शामिल होनी चाहिए।

औषध पदार्थों के मामले में, बैचों का विनिर्माण किसी न्यूनतम आरम्भिक मान द्वारा समान तथा विनिर्माण की एक पद्धति का उपयोग करके न्यूनतम प्रयोगात्मक स्तर के लिए होगी जो बैचों का उत्पादन करने के लिए प्रयोग में लायी जाने वाली अंतिम प्रक्रिया के अनुरूप हो। विनिर्मित के मामले में, तीन में से दो बैच कम से कम आरम्भिक मान के होंगे और तीसरा बैच छोटा हो सकता है। प्राथमिक बैचों के लिए प्रयोग में लायी गयी विनिर्माण प्रक्रिया (ए) ऐसी अनुरूपी होगी जिन्हें उत्पादन बैचों पर लागू किया जाएगा और जिसे उसी गुणवत्ता के उत्पादन उपलब्ध कराए जाएंगे और ये विपणन के लिए यथा आशयित उसी विशिष्टियों को पूरा करेंगे।

औषध पदार्थों के लिए भण्डारण और वितरण के लिए उनके स्थिरता अध्ययन या तो उसी आधार — बंदी प्रणाली में अथवा एक ऐसी आधार — बंदी प्रणाली में किए जाएंगे जो प्रस्तावित अंतिम पैकेजिंग के अनुरूप हो। विनिर्मित के मामले में, स्थिरता अध्ययन — विपणन के लिए प्रस्तावित अंतिम आधार बंदी प्रणाली में किया जाएगा।

नए औषध पदार्थों और विनिर्मितियों की स्थिरता परीक्षण

(i) साधारण परिस्थितियों के अधीन भण्डारण करने के लिए आशयित औषध पदार्थों तथा विनिर्मितियों के लिए अध्ययन

अध्ययन	अध्ययन परिस्थितियाँ	अध्ययन की अवधि
दीर्घावधि	$30^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\%\text{RH} \pm 5\% \text{ RH}$	12 मास
त्वरित	$40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{RH} \pm 5\% \text{ RH}$	6 मास

जांच के 6 महीनों के दौरान यदि त्वरित भंडारण परिस्थिति में किसी समय ऐसे परिवर्तन होते हैं जिस कारण से उत्पाद विहित मानकों का अनुपालन करने में असमर्थ रहता है, तो एक मध्यवर्ती भंडारण परिस्थिति में अतिरिक्त जांच की जाएगी तथा पर्याप्त परिवर्तन मानदंड के प्रति मूल्यांकन किया जाएगा।

(ii) रेफ्रीजरेटर में भण्डारण किए जाने के लिए आशयित औषध पदार्थ और विनिर्मितियों के लिए अध्ययन संबंधी परिस्थितियां

अध्ययन	अध्ययन संबंधी परिस्थितियां	अध्ययन की अवधि
दीर्घकालिक	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 मास
त्वरित	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\%\text{RH}+5\%\text{RH}$	6 मास

(iii) फ्रीजर में भण्डारण किए जाने के लिए आशयित औषध पदार्थ तथा विनिर्मितियों की अध्ययन परिस्थितियां

अध्ययन	अध्ययन संबंधी परिस्थितियां	अध्ययन की अवधि
दीर्घकालिक	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 मास

(iv) -20°C से कम पर भंडारण के लिए आशयित औषध-पदार्थों को मामले-दर-मामले आधार पर समझा जाएगा।

(v) विनिर्मित को तैयार करने या तनुकरण करने के पश्चात यदि लागू हो उसकी स्थिरता जांच की जाएगी ताकि तैयार या तनुकरण उत्पाद की लेबलिंग के लिए उसे बनाने, उसकी स्टोरेज दशा तथा उपयोग-अवधि पर जानकारी उपलब्ध कराई जा सके। तैयार अथवा तनुकरण उत्पाद पर यह जांच उसकी प्रस्तावित उपयोग-अवधि के द्वारा की जाएगी।

परिशिष्ट 10**लाक्षणिक परीक्षण करने के लिए प्रस्तावित नवाचार की विषय-वस्तु:****1. मुख्य – पृष्ठ**

- क. लाक्षणिक अध्ययन का पूरा शीर्षक।
- ख. नवाचार/अध्ययन संख्या, और तारीख सहित नवाचार पाठ संख्या।
- ग. अन्वेषण औषध का आई एन डी नाम/संख्या।
- घ. प्राधिकृत व्यक्तियों सहित प्रायोजक और संविदा अनुसंधान संगठन यदि कोई हो, का नाम और पता
- ङ. अध्ययन कर रहे अन्वेषकों की सूची, उनके क्रमशः संबंध संस्थाएं और स्थल अवस्थिति
- च. लाक्षणिक प्रयोगशालाओं और अध्ययन में भाग ले रहे अन्य विभाग और /अथवा सुविधाएं के नाम

2. विषय वस्तु सारणी

सभी परिशिष्टों की सूची सहित विषय-वस्तु की पूरी सारणी

1. पृष्ठभूमि और प्रस्तावना

(क) निदानपूर्व अनुभव

(ख) लाक्षणिक अनुभव

नए औषध के साथ पूर्व लाक्षणिक कार्य का पुनर्विलोकन किया जाएगा तथा इस बात का वर्णन उपलब्ध होगा कि वर्तमान नवाचार द्वारा मौजूदा आंकड़ों का कैसे विस्तार किया जाए। यदि यह पूर्णतः नया संकेत हो, तो इस बारे में विचार विमर्श होगा कि भेषकगुण विज्ञान, विष-विज्ञान तथा औषध / जीव – विज्ञान / चिकित्सा युक्तियों की अन्य जीव – वैज्ञानिक गुणों और पूर्व प्रभावकारित तथा इस औषध के बारे में किस प्रकार विचार किया जाए सुरक्षा प्रयोग के बारे में वर्णन होगा।

2. अध्ययन का औचित्य

इस भाग में अध्ययन डिजाइन और नवाचार प्रणाली – विज्ञान संबंधी प्रासंगिक पृष्ठभूमि सूचना के संक्षिप्त सार का वर्णन होगा। नवाचार द्वारा शामिल किए गए विशेष जनसमुदाय में इस अध्ययन को करने के कारण उपलब्ध कराए जाएंगे।

3. अध्ययन के उद्देश्य (प्राथमिक तथा गौण) और अध्ययन डिजाइन से उनका तर्कसंगत संबंध।**4. अध्ययन डिजाइन**

(क) अध्ययन डिजाइन का संमग्र अवलोकन : अध्ययन के प्रकार का वर्णन शामिल करते हुए (अर्थात्, डबल ब्लाइंड, बहु केंद्र, नियंत्रित प्लेसिबो आदि), विशिष्ट उपचार समूहों का ब्यौरा तथा प्रत्येक समूह में अध्ययन का प्रयोग-वस्तुओं की संख्या और अन्वेषण स्थल, प्रयोग वस्तु संख्या व समनुदेशन तथा अध्ययन की अवधियों के प्रकार, क्रम तथा अवधि।

(ख) अध्ययन का प्रवाह चार्ट

(ग) अध्ययन के दौरान प्रयुक्त किए जाने वाली पद्धतियों और प्रक्रियाओं का संक्षिप्त विवरण।

(घ) अध्ययन डिजाइन के बारे में विचार – विमर्श : इस विचार विमर्श में इस अध्ययन के लिए चुनी हुई डिजाइन के औचित्य की विस्तार से चर्चा की जाएगी।

5. अध्ययन जनसमुदाय : विषयवस्तु जनसमुदाय की प्रकृति के संक्षिप्त विवरण सहित, अन्वेषण स्थल पर और सभी स्थलों द्वारा अध्ययन ने नामांकित किए जाने के लिए अपेक्षित विषयवस्तु की संख्या का भी उल्लेख किया जाएगा।

6. विषय वस्तु की पात्रता:

(क) शामिल करने के मानदण्ड

(ख) शामिल न करने के मानदण्ड

7. अध्ययन निर्धारण : योजना, प्रक्रियाओं और पद्धतियों के बारे में विस्तारपूर्वक वर्णन किया जाएगा।
8. अध्ययन आयोजित करना : उन अध्ययन कार्यों के प्रकार को बताते हुए जिन्हें इस भाग में किए गए जिन अध्ययन को शामिल किया जाएगा वे : चिकित्सा इतिहास, शारीरिक जांच का प्रकार, खून या मूत्र परीक्षण, इलेक्ट्रोकार्डियोग्राम (ई.सी.जी.), लाक्षणिक जांच जैसे फुफ्फुसीय (पुलमोनरी) कार्य जांच, रोग — लक्षण मापना, चिकित्सा का प्रबंध तथा सुधार करना, प्रयोग वस्तु सहगण कार्य, प्रतिकूल घटना का पुनर्विलोकन आदि होंगे।

प्रत्येक निरीक्षण के बारे में पृथक् वर्णन किया जाएगा जैसे निरीक्षण 1, निरीक्षण 2 आदि बीच में छोड़ने वाले रोगी की हटना अलग हो जानें या बीच में छोड़ने के कारणों की परिस्थितियों का वर्णन करना। यह अभिलक्षित करें यदि उन्हें बदला जाएगा तो अलग हो जाने वालों की किस प्रकार व्यवस्था की जाएगी।

नवाचार अधित्याग, यदि कोई हों, के रखरखाव की पद्धति के बारे में वर्णन करें। जो व्यक्ति ऐसे सभी अधित्यागों की अनुमोदन करते हैं, उनकी पहचान की जाएगी और विशिष्ट अधित्याग के लिए प्रयुक्त मानदण्ड भी उपबन्ध किया जाएगा।

नवाचार का उल्लंघन होने पर किस प्रकार की कार्यवाही की जा सकेगी जिसमें उन शर्तों के बारे में भी बताना जब नवाचार का अनुपालन न होने के लिए अध्ययन को समाप्त किया जा सकेगा।

9. अध्ययन उपचार

(क) मात्रा देने की समय — सारणी (मात्रा आवृत्ति तथा अवधि प्रयोगात्मक उपचार की अवधि) प्लेसबो देने और / या नकली चिकित्सा के प्रयोगों का वर्णन करें यदि वे उपचार योजना का भाग हों। यदि लागू हो, तो सहवर्ती औषध (औषधियों), उनकी मात्राएं, आवृत्ति, सहवर्ती उपचार की अवधि के बारे में अभिलक्षित करें।

(ख) औषधि आपूर्तियों और औषध देने संबंधी अध्ययन: अध्ययन चिकित्सा कौन प्रदान करने जा रहा है, इस बारे में विवरण तथा सभी विनियामकों को अपनाने के बाद अन्वेषात्मक औषध विनिर्मिति का विनिर्माण किया गया है, इस बारे में विवरण दिया जाएगा। उत्पाद स्थिरता, भंडारण की अपेक्षाओं और नुस्खा बनाने की आवश्यकताओं को उपलब्ध किया जाएगा।

(ग) औषध विषाक्तता अध्ययन के लिए मात्रा में उपांतरण : मात्रा बदलने या औषध को बंद करने के लिए अध्ययन नियमों का उपबन्ध किया जाएगा।

(घ) संभावित औषध परस्पर-क्रियाएं

(ङ) सहवर्ती चिकित्सा : अध्ययन के दौरान जिन औषधियों की अनुमति होती है और जिन परिस्थितियों के अधीन उनका प्रयोग किया जा सकता है, उनका ब्यौरा यहां दिया जाएगा। अध्ययन के किसी भाग में अथवा संपूर्ण अध्ययन के दौरान रोगी द्वारा जिन औषधियों के प्रयोग की मनाही है उनका विवरण दें। यदि निषेध चिकित्साओं के लिए कोई वॉशआउट अवधि की नामांकन से पूर्व जरूरत हो, तो यहां उसका उल्लेख किया जाना चाहिए।

(च) ब्लाइंडिंग प्रक्रियाएं : ब्लाइंडिंग प्रक्रिया का विस्तृत वर्णन यदि अध्ययन में अन्वेषक और/या व्यक्ति पर ब्लाइंड का प्रयोग किया जाता है।

(छ) अनब्लाइंडिंग प्रक्रियाएं : यदि अध्ययन को ब्लाइंड किया जाता है, तो जिन परिस्थितियों में अनब्लाइंडिंग किया जा सकता है वे परिस्थितियां तथा अनब्लाइंडिंग के लिए प्रयोग की जाने वाली क्रिया विधि दी जाएगी।

10. प्रतिकूल घटनाएं (परिशिष्ट XI देखें) : संभावित प्रतिकूल घटनाओं का विवरण दिया जाएगा।

प्रतिकूल घटना का मूल्यांकन करने के लिए प्रयुक्त प्रक्रियाओं का वर्णन किया जाएगा।

11. आचार संबंधी तर्क : निम्नलिखित का सार दें :

(क) जोखिम/फायदे मूल्यांकन

(ख) आचार समिति पुनर्विलोकन और संसूचनाएं

(ग) अनुप्रमाणित सहमति प्रक्रिया

(घ) आंकड़ें तथा संहिता प्रक्रियाओं के स्वामित्व समेत विषय की गोपनीयता का विवरण।

12. अध्ययन की मानीटरिंग और पर्यवेक्षण : अध्ययन मानीटरिंग नीतियों और प्रक्रियाओं के वर्णन के साथ स्थल मानीटरिंग निरीक्षणों की प्रस्तावित आवृत्ति और कौन मानीटरिंग करेगा दिया जायेगा।

केस रिकार्ड प्ररूप (सी. आर. एफ.) पूरा करने संबंधी अपेक्षाएं तथा कौन से प्ररूप की प्रतियां जो प्राप्त करेगा और प्ररूप को भरने में अपेक्षित किसी विशिष्ट उत्त्लेख, सी. आर. एफ. संशोधन संबंधी जिसके अन्तर्गत सी. आर. एफ. में संशोधन करने के लिए प्राधिकृत व्यक्ति के बारे में तथा अध्ययन संबंधी आंकड़ों के बारे में पूछताछ के बारे में किस प्रकार कार्यवाही की जाती है और यदि कोई गलती हो तो उन्हें कैसे ठीक किया जाता है, इस बारे में अभिलिखित किया जाएगा।

अन्वेषक अध्ययन फाइल इसके अन्तर्गत अध्ययन पूरा करने के बाद जिसको रखने की आवश्यकता है अभिलिखित किया जायेगा।

13. अन्वेषण उत्पाद प्रबंधन

(क) अन्वेषण उत्पाद का विवरण तथा पैकेजिंग का विवरण दें (जिसमें अन्वेषणात्मक औषध के सभी अवयवों तथा विनिर्मित औषधि और अध्ययन में प्रयुक्त किसी प्रकार के प्लेसिबो के बारे में अभिलिखित करें)।

(ख) अध्ययन के दौरान प्रमित मात्रा

(ग) अध्ययन पदार्थों की पैकेजिंग, लेबलिंग और ब्लाइंडिंग

(घ) रोगी को उपचार नियत करने की पद्धति तथा रोगी पहचान संहिता संख्या प्रणाली

(ङ) अध्ययन पदार्थों के लिए भण्डारण परिस्थितियां

(च) अन्वेषणात्मक उत्पाद का क्रमिवाचीन: प्राप्त दवा तैयार की गई तथा लौटाए / नष्ट किए गए समस्त अन्वेषणात्मक उत्पादों का पूरा हिसाब किताब सुनिश्चित करने के लिए अन्वेषणात्मक उत्पादों की प्राप्ति भण्डारण, प्रबंध तथा लौटाने के लिए निर्देशों का विवरण दें।

(छ) उपयोग में न लाए गए अन्वेषणात्मक उत्पादों का रखरखाव करने के लिए नीति तथा प्रक्रिया का वर्णन।

14. डाटा विश्लेषण :

नमूना आकार समेत अपनायी जाने वाली सांख्यिकीय प्रक्रिया के ब्यौरे, नमूना के आकार का निर्धारण कैसे किया गया, इसके अन्तर्गत इसे निर्धारण करने में किए गए अनुमान, प्रभावोकारिता अंतः बिन्दु (प्रमुख तथा गौण) तथा सुरक्षा संबंधी अन्तः बिन्दु भी है।

सांख्यिकीय विश्लेषण : पूरे ब्यौरे दें कि परिणामों का विश्लेषण कैसे किया जाएगा व उनकी रिपोर्ट किस प्रकार दी जाएगी और साथ ही ऊपर परिभाषित किए गए प्राथमिक और गौण अंतः बिंदुओं के विश्लेषण में प्रयोग की जाने वाली सांख्यिकीय जांचों का ब्यौरा भी दें। ये विवरण भी शामिल करें—महत्व का स्तर, गायब आंकड़ों के लिए प्रयोग की जाने वाली सांख्यिकीय जांचें तथा प्रयोग की गई विधियां; उपचार असफलताओं, अनुपालन न करने, और रोगियों के द्वारा नाम वापस लेने के संबंध में आंकड़ों के मूल्यांकन की विधि; यदि योजना बनाई गई हो, तो किसी अंतरिम विश्लेषण का औचित्य एवं दशाएं।

यदि लागू हो, तो औषध गतिकी (फार्माकोकाइनेटिक) (PK) के संबंध में सांख्यिकीय महत्व का विवरण दें।

15. अन्वेषक द्वारा वचन देना (देखें परिशिष्ट 7)

16. परिशिष्ट : अध्ययन सार, अनुप्रमाणित सहमति दस्तावेज (रोगी सूचना-पत्र; अनुप्रमाणित सहमति फार्म, आदि); की

प्रतिया ; सी. आर. एफ. तथा अन्य आंकड़ा संकलन प्ररूप; प्रासंगिक निदान पूर्व सुरक्षा सूचना तथा लाक्षणिक नवाचार में संदर्भित किसी प्रकार के अन्य दस्तावेजों का सारांश उपलब्ध कराना।

परिशिष्ट 11

किसी लाक्षणिक परीक्षण में घटने वाली गंभीर प्रतिकूल घटना(ओं) को सूचित करने हेतु अपेक्षित तत्व आंकड़े

1. रोगी के ब्यौरे

- (क) आध्याक्षर और दूसरी प्रासंगिक पहचान (अस्पताल/ओ पी डी रिकार्ड संख्याक, आदि)*
- (ख) लिंग
- (ग) उम्र और/या जन्म तिथि
- (घ) भार
- (ङ) ऊँचाई

2. संदिग्ध औषधि (या)

- (क) औषध का जातिगत नाम*
- (ख) लक्षण, जिसके (जिनके) लिए संदिग्ध औषधि लिख गया या जांचा गया
- (ग) मात्रा का प्ररूप और सामर्थ्य
- (घ) दैनिक मात्रा और पथ्यापथ्य नियम (यूनिट विनिर्दिष्ट करें, उदाहरण के लिए मि०ग्रा०, मि०ली०, मि०ग्रा०/कि०ग्रा०)
- (ङ) औषध दिए जाने का मार्ग.
- (च) शुरू करने की तारीख और दिन का समय
- (छ) बंद करने की तारीख और समय, या उपचार की समाप्ति

3. अन्य उपचार

संदिग्ध औषध (यों) की ही भांति, सहगामी औषधियों और गैर-औषधीय उपचारों के बारे में भी वैसी ही जानकारी उपलब्ध कराएं (डाक्टर द्वारा न लिखे गए/ओ टी सी औषधों सहित)

4. संदिग्ध प्रतिकूल औषध प्रतिक्रिया(ओं) के ब्यौरे

प्रतिक्रिया(ओं) का पूर्ण विवरण, जिसमें स्थान और तीव्रता तथा रिपोर्ट को गंभीर मानने का (के) मानदंड भी शामिल हो (हों)।

रिपोर्ट किए गए चिन्हों व लक्षणों के विवरण के अलावा, जब भी संभव हो, प्रतिक्रिया के लिए किसी विशिष्ट निदान का उल्लेख करें।*

प्रतिक्रिया (रिएक्शन) आरंभ होने की तारीख (और समय)

प्रतिक्रिया रुकने की तारीख (और समय) अथवा प्रतिक्रिया की समयावधि

डिचैलेंज (समस्या खत्म होने) और रिचैलेंज (समस्या पुनः आरंभ होने) संबंधी जानकारी

परिवेश (उदाहरण, अस्पताल, बाहरी-रोगी क्लीनिक, घर, नर्सिंग होम)

5. निष्कर्ष

ठीक होने और किसी परिणामों पर जानकारी; ऐसी विशिष्ट परीक्षण और/या उपचार के परिणाम जो किए गए हों।

किसी घातक निष्कर्ष, मृत्यु के कारण और संदिग्ध प्रतिक्रिया से उसका संभावित संबंध; पोस्ट-मार्टम में पता लगे सभी तथ्य।

अन्य जानकारी : कोई भी सम्बन्धित जानकारी जो मामले के निर्धारण में सहायता की दृष्टि से प्रासंगिक हो, जैसे कि एलर्जी, औषधि (ड्रग) या एल्कोहल के दुरुपयोग सहित चिकित्सा इतिहास; विशेष छानबीनों से पता लगाए गए तथ्य, आदि।

6. अन्वेषक के संबंध में ब्यौरा*

नाम

पता

टेलीफोन नंबर

वृत्तिक (विशेषज्ञता)

अनुज्ञापन प्राधिकारी (लाइसेंसिंग ऑथोरिटी) को घटना की सूचना देने की तारीख

स्थल का निरीक्षण करने वाली आचार समिति को घटना की सूचना देने की तारीख

अन्वेषक के हस्ताक्षर

टिप्पणी : *के रूप में चिन्हित जानकारी उपलब्ध कराना अनिवार्य है।*

[फा. सं. एक्स-11014/1/2003-डीएमएस एंड पी एफ ए]

रीता तेवतिया, संयुक्त सचिव

पाद टिप्पण :— मूल नियम भारत के राजपत्र की अधिसूचना सं. एफ. 28-10/45-एच (i), तारीख 21 दिसम्बर, 1945 द्वारा प्रकाशित किए गए थे और अंतिम संशोधन सा.का.नि. 810 (अ) तारीख 13 दिसम्बर, 2004 द्वारा किया गया था।

MINISTRY OF HEALTH AND FAMILY WELFARE**(Department of Health)****NOTIFICATION**

New Delhi, the 20th January, 2005

G.S.R. 32(E).— Whereas a draft of certain rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 was published, as required by section 12 and 33 of the Drugs and Cosmetics Act, 1940 (23 of 1940), in the Gazette of India, extraordinary, Part II, section 3, sub section(i), dated 28th August, 2003, under the notification of the Government of India in the Ministry of Health and Family Welfare (Department of Health), number GSR 694(E), dated the 28th August, 2003, inviting objections and suggestions from all persons likely to be affected thereby, before the expiry of a period of forty five days from the date on which copies of the Official Gazette containing the said notification were made available to the public;

And whereas copies of the said Gazette were made available to the public on 28-8-2003;

And whereas, objections and suggestions received from the public on the said draft rules have been considered by the Central Government.

Now, therefore, in exercise of the powers conferred by sections 12 and 33 of the said Act, the Central Government, after consultation with the Drugs Technical Advisory Board, hereby makes the following rules further to amend the Drugs and Cosmetics Rules, 1945, namely :-

1. (1) These rules may be called the Drugs and Cosmetics (— IInd Amendment) Rules, 2005.
- (2) They shall come into force on the date of their publication in the Official Gazette.

3 In the Drugs and Cosmetics Rules, 1945 (hereinafter referred to as said rules),

(1) in Part X-A, after rule 122-DA, the following shall be inserted, namely:-

122-DAA. Definition of Clinical trial.- For the purpose of this Part, "Clinical trial" means a systematic study of new drug(s) in human subject(s) to generate data for discovering and / or verifying the clinical, pharmacological (including pharmacodynamic and pharmacokinetic) and /or adverse effects with the objective of determining safety and / or efficacy of the new drug. "

(2) In the said rules for Schedule Y, the following Schedule shall be substituted, namely :-

"SCHEDULE Y

s[See rules 122A, 122B, 122D, 122DA, 122DAA and 122E]

**REQUIREMENTS AND GUIDELINES FOR PERMISSION TO IMPORT AND / OR
MANUFACTURE OF NEW DRUGS FOR SALE OR TO UNDERTAKE CLINICAL TRIALS**

1. Application for permission.- (1) Application for permission to import or manufacture new drugs for sale or to undertake clinical trials shall be made in Form 44 accompanied with following data in accordance with the appendices, namely:-

(i) chemical and pharmaceutical information as prescribed in item 2 of Appendix I;

(ii) animal pharmacology data as prescribed in item 3 of Appendix I and Appendix IV;

(a) specific pharmacological actions as prescribed in item 3.2 of Appendix I, and demonstrating, therapeutic potential for humans shall be described according to the animal models and species used. Wherever possible, dose-response relationships and ED 50s shall be submitted. Special studies conducted to elucidate mode of action shall also be described (Appendix IV);

(b) general pharmacological actions as prescribed in item 3.3 of Appendix I and item 1.2 of Appendix IV;

(c) pharmacokinetic data related to the absorption, distribution, metabolism and excretion of the test substance as prescribed in item 3.5 of Appendix I. Wherever possible, the drug effects shall be correlated to the plasma drug concentrations;

(iii) animal toxicology data as prescribed in item 4 of Appendix I and Appendix III;

- (iv) human Clinical Pharmacology Data as prescribed in items 5,6 and 7 of Appendix I and as stated below:-
 - (a) for new drug substances discovered in India, clinical trials are required to be carried out in India right from Phase I and data should be submitted as required under items 1, 2, 3, 4, 5 (data, if any, from other countries) , and 9 of Appendix I;
 - (b) for new drug substances discovered in countries other than India, Phase I data as required under items 1, 2, 3, 4, 5 (data from other countries) and 9 of Appendix I should be submitted along with the application. After submission of Phase I data generated outside India to the Licensing Authority, permission may be granted to repeat Phase I trials and/or to conduct Phase II trials and subsequently Phase III trials concurrently with other global trials for that drug. Phase III trials are required to be conducted in India before permission to market the drug in India is granted;
 - (c) the data required will depend upon the purpose of the new drug application . The number of study subjects and sites to be involved in the conduct of clinical trial will depend upon the nature and objective of the study. Permission to carry out these trials shall generally be given in stages, considering the data emerging from earlier Phase(s);
 - (d) application for permission to initiate specific phase of clinical trial should also accompany Investigator's brochure, proposed protocol (Appendix X), case record form, study subject's informed consent document(s) (Appendix V), investigator's undertaking (Appendix VII) and ethics committee clearance, if available, (Appendix VIII);
 - (e) reports of clinical studies submitted under items 5-8 of Appendix I should be in consonance with the format prescribed in Appendix II of this Schedule. The study report shall be certified by the Principal Investigator or, if no Principal Investigator is designated, then by each of the Investigators participating in the study. The certification should acknowledge the contents of the report, the accurate presentation of the study as undertaken, and express agreement with the conclusions. Each page should be numbered;
 - (v) regulatory status in other countries as prescribed in item 9.2 of Appendix I, including Information in respect of restrictions imposed, if any, on the use of the drug in other countries, e.g. dosage limits, exclusion of certain age groups, warning about adverse drug reactions,.etc. (item 9.2 of Appendix I). Likewise, if the drug has been withdrawn in any country by the manufacturer or by regulatory authorities, such information should

also be furnished along with the reasons and their relevance, if any, to India. This information must continue to be submitted by the sponsor to the Licensing Authority during the course of marketing of the drug in India;

- (vi) the full prescribing information should be submitted as part of the new drug application for marketing as prescribed in item 10 of Appendix I. The prescribing information (package insert) shall comprise the following sections: generic name; composition; dosage form/s, indications; dose and method of administration; use in special populations (such as pregnant women, lactating women, pediatric patients, geriatric patients etc.) ; contra-indications; warnings; precautions; drug interactions; undesirable effects; overdose; pharmacodynamic and pharmacokinetic properties; incompatibilities; shelf-life; packaging information; storage and handling instructions. All package inserts, promotional literature and patient education material subsequently produced are required to be consistent with the contents of the approved full prescribing information. The drafts of label and carton texts should comply with provisions of rules 96 and 97. After submission and approval by the Licensing Authority, no changes in the package insert shall be effected without such changes being approved by the Licensing Authority; and
 - (vii) complete testing protocol/s for quality control testing together with a complete impurity profile and release specifications for the product as prescribed in item 11 of Appendix I should be submitted as part of new drug application for marketing. Samples of the pure drug substance and finished product are to be submitted when desired by the regulatory authority.
- (2) If the study drug is intended to be imported for the purposes of examination, test or analysis, the application for import of small quantities of drugs for such purpose should also be made in Form 12.
- (3) For drugs indicated in life threatening / serious diseases or diseases of special relevance to the Indian health scenario, the toxicological and clinical data requirements may be abbreviated, deferred or omitted, as deemed appropriate by the Licensing Authority.

2. CLINICAL TRIAL

(1) Approval for clinical trial

- (i) Clinical trial on a new drug shall be initiated only after the permission has been granted by the Licensing Authority under rule 21 (b), and the approval obtained from the respective ethics committee(s). The Licensing Authority as defined shall be informed of the approval of the respective institutional ethics committee(s) as prescribed in Appendix VIII, and the trial initiated at each respective site only after obtaining such an approval for that site. The trial site(s) may accept the approval granted to the protocol by the ethics committee of another trial site or the approval granted by an independent ethics committee (constituted as per Appendix VIII), provided that the approving ethics committee(s) is/are willing to accept their responsibilities for the study at such trial site(s) and the trial site(s) is/are willing to accept such an arrangement and that the protocol version is same at all trial sites.
- (ii) All trial Investigator(s) should possess appropriate qualifications, training and experience and should have access to such investigational and treatment facilities as are relevant to the proposed trial protocol. A qualified physician (or dentist, when appropriate) who is an investigator or a sub-investigator for the trial, should be responsible for all trial-related medical (or dental) decisions. Laboratories used for generating data for clinical trials should be compliant with Good Laboratory Practices. If services of a laboratory or a facilities outside the country are to be availed, its/their name(s), address(s) and specific services to be used should be stated in the protocol to avail Licensing Authority's permission to send clinical trial related samples to such laboratory(ies) and/or facility(ies). In all cases, information about laboratory(ies) / facilities to be used for the trial, if other than those at the investigation site(s), should be furnished to the Licensing Authority prior to initiation of trial at such site(s).
- (iii) Protocol amendments if become necessary before initiation or during the course of a clinical trial, all such amendments should be notified to the Licensing Authority in writing along with the approval by the ethics committee which has granted the approval for the study. No deviations

from or changes to the protocol should be implemented without prior written approval of the ethics committee and the Licensing Authority except when it is necessary to eliminate immediate hazards to the trial Subject(s) or when change(s) involve(s) only logistic or administrative aspects of the trial. All such exceptions must be immediately notified to the ethics committee as well as to the Licensing Authority. Administrative and/or logistic changes in the protocol should be notified to the Licensing Authority within 30 days.

(2) Responsibilities of Sponsor.-

- (i) The clinical trial Sponsor is responsible for implementing and maintaining quality assurance systems to ensure that the clinical trial is conducted and data generated, documented and reported in compliance with the protocol and Good Clinical Practice (GCP) Guidelines issued by the Central Drugs Standard Control Organization, Directorate General of Health Services, Government of India as well as with all applicable statutory provisions. Standard operating procedures should be documented to ensure compliance with GCP and applicable regulations.
- (ii) Sponsors are required to submit a status report on the clinical trial to the Licensing Authority at the prescribed periodicity.
- (iii) in case of studies prematurely discontinued for any reason including lack of commercial interest in pursuing the new drug application, a summary report should be submitted within 3 months. The summary report should provide a brief description of the study, the number of patients exposed to the drug, dose and duration of exposure, details of adverse drug reactions (Appendix XI), if any, and the reason for discontinuation of the study or non-pursuit of the new drug application;
- (iv) Any unexpected serious adverse event (SAE) (as defined in GCP Guidelines) occurring during a clinical trial should be communicated promptly (within 14 calendar days) by the Sponsor to the Licensing Authority and to the other Investigator(s) participating in the study (see Appendix XI).

(3) Responsibilities of the Investigator(s).- The Investigator(s) shall be responsible for the conduct of the trial according to the protocol and the GCP Guidelines and also for compliance as per the undertaking given in Appendix VII. Standard operating procedures are required to be documented by the investigators for the tasks performed by them. During and following a subject's participation in a trial, the investigator should ensure that adequate medical care is provided to the participant for any adverse events. Investigator(s) shall report all serious and unexpected adverse events to the Sponsor within 24 hours and to the Ethics Committee that accorded approval to the study protocol within 7 working days of their occurrence.

(4) Informed Consent.-

(i) In all trials, a freely given, informed, written consent is required to be obtained from each study subject. The Investigator must provide information about the study verbally as well as using a patient information sheet, in a language that is non-technical and understandable by the study subject. The Subject's consent must be obtained in writing using an 'Informed Consent Form'. Both the patient information sheet as well as the informed Consent Form should have been approved by the ethics committee and furnished to the Licensing Authority. Any changes in the informed consent documents should be approved by the ethics committee and submitted to the Licensing Authority before such changes are implemented.

(ii) Where a subject is not able to give informed consent (e.g. an unconscious person or a minor or those suffering from severe mental illness or disability), the same may be obtained from a legally acceptable representative (a legally acceptable representative is a person who is able to give consent for or authorize an intervention in the patient as provided by the law(s) of India). If the Subject or his/her legally acceptable representative is unable to read/write – an impartial witness should be present during the entire informed consent process who must append his/her signatures to the consent form.

(iii) A checklist of essential elements to be included in the study subject's informed consent document as well as a format for the Informed Consent Form for study Subjects is given in Appendix V.

(5) Responsibilities of the Ethics Committee.-

(i) It is the responsibility of the ethics committee that reviews and accords its approval to a trial protocol to safeguard the rights, safety and well being of all trial subjects. The ethics committee should exercise particular care to protect the rights, safety and well being of all vulnerable subjects participating in the study, e.g., members of a group with hierarchical structure (e.g. prisoners, armed forces personnel, staff and students of medical, nursing and pharmacy academic institutions), patients with incurable diseases, unemployed or impoverished persons, patients in emergency situation, ethnic minority groups, homeless persons, nomads, refugees, minors or others incapable of personally giving consent. Ethics committee(s) should get document 'standard operating procedures' and should maintain a record of its proceedings.

(ii) Ethics Committee(s) should make, at appropriate intervals, an ongoing review of the trials for which they review the protocol(s). Such a review may be based on the periodic study progress reports furnished by the investigators and/or monitoring and internal audit reports furnished by the Sponsor and/or by visiting the study sites.

(ii) In case an ethics committee revokes its approval accorded to a trial protocol, it must record the reasons for doing so and at once communicate such a decision to the Investigator as well as to the Licensing Authority.

(6) Human Pharmacology (Phase I) .-

(i) The objective of studies in this Phase is the estimation of safety and tolerability with the initial administration of an investigational new drug into human(s). Studies in this Phase of development usually have non-therapeutic objectives and may be conducted in healthy volunteers subjects or certain types of patients. Drugs with significant potential toxicity e.g. cytotoxic drugs are usually studied in patients. Phase I trials should preferably be carried out by Investigators trained in clinical pharmacology with access to the necessary facilities to closely observe and monitor the Subjects.

(ii) Studies conducted in Phase I, usually intended to involve one or a combination of the following objectives:-

(a) Maximum tolerated dose: To determine the tolerability of the dose range expected to be needed for later clinical studies and to determine the nature of adverse reactions that can be expected. These studies include both single and multiple dose administration.

(b) Pharmacokinetics, i.e., characterization of a drug's absorption, distribution, metabolism and excretion. Although these studies continue throughout the development plan, they should be performed to support formulation development and determine pharmacokinetic parameters in different age groups to support dosing recommendations.

(c) Pharmacodynamics: Depending on the drug and the endpoints studied, pharmacodynamic studies and studies relating to drug blood levels (pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies) may be conducted in healthy volunteer Subjects or in patients with the target disease. If there are appropriate validated indicators of activity and potential efficacy, pharmacodynamic data obtained from patients may guide the dosage and dose regimen to be applied in later studies.

(d) Early Measurement of Drug Activity: Preliminary studies of activity or potential therapeutic benefit may be conducted in Phase I as a secondary objective. Such studies are generally performed in later Phases but may be appropriate when drug activity is readily measurable with a short duration of drug exposure in patients at this early stage.

(7) Therapeutic exploratory trials (Phase II).-

(i) The primary objective of Phase II trials is to evaluate the effectiveness of a drug for a particular indication or indications in patients with the condition under study and to determine the common short-term side-effects and risks associated with the drug. Studies in Phase II should be conducted in a group of patients who are selected by relatively narrow criteria leading to a relatively homogeneous population. These studies should be closely monitored. An important goal for this Phase is to determine the dose(s) and regimen for Phase

III trials. Doses used in Phase II are usually (but not always) less than the highest doses used in Phase I.

(ii) Additional objectives of Phase II studies can include evaluation of potential study endpoints, therapeutic regimens (including concomitant medications) and target populations (e.g. mild versus severe disease) for further studies in Phase II or III. These objectives may be served by exploratory analyses, examining subsets of data and by including multiple endpoints in trials.

(ii) If the application is for conduct of clinical trials as a part of multi-national clinical development of the drug, the number of sites and the patients as well as the justification for undertaking such trials in India shall be provided to the Licensing Authority.

(8) Therapeutic confirmatory trials (Phase III).-

(i) Phase III studies have primary objective of demonstration or confirmation of therapeutic benefit(s). Studies in Phase III are designed to confirm the preliminary evidence accumulated in Phase II that a drug is safe and effective for use in the intended indication and recipient population. These studies should be intended to provide an adequate basis for marketing approval. Studies in Phase III may also further explore the dose-response relationships (relationships among dose, drug concentration in blood and clinical response), use of the drug in wider populations, in different stages of disease, or the safety and efficacy of the drug in combination with other drug(s).

(ii) For drugs intended to be administered for long periods, trials involving extended exposure to the drug are ordinarily conducted in Phase III, although they may be initiated in Phase II. These studies carried out in Phase III complete the information needed to support adequate instructions for use of the drug (prescribing information).

(iii) For new drugs approved outside India, Phase III studies need to be carried out primarily to generate evidence of efficacy and safety of the drug in Indian patients when used as recommended in the prescribing information. Prior to conduct of Phase III studies in Indian subjects, Licensing Authority may require

pharmacokinetic studies to be undertaken to verify that the data generated in Indian population is in conformity with the data already generated abroad.

(iv) If the application is for the conduct of clinical trials as a part of multi-national clinical development of the drug, the number of sites and patients as well as the justification for undertaking such trials in India should be provided to the Licensing Authority along with the application.

(9) Post Marketing Trials (Phase IV).— Post Marketing trials are studies (other than routine surveillance) performed after drug approval and related to the approved indication(s). These trials go beyond the prior demonstration of the drug's safety, efficacy and dose definition. These trials may not be considered necessary at the time of new drug approval but may be required by the Licensing Authority for optimizing the drug's use. They may be of any type but should have valid scientific objectives. Phase IV trials include additional drug-drug interaction(s), dose-response or safety studies and trials designed to support use under the approved indication(s), e.g. mortality/morbidity studies, epidemiological studies etc.

3. Studies in special populations:

Information supporting the use of the drug in children, pregnant women, nursing women, elderly patients, patients with renal or other organ systems failure, and those on specific concomitant medication is required to be submitted if relevant to the clinical profile of the drug and its anticipated usage pattern. Any claim sought to be made for the drug product that is not based on data submitted under preceding items of this Schedule should be supported by studies included under this item of the Schedule (Appendix I, item 8.3).

(1) Geriatrics.—Geriatric patients should be included in Phase III clinical trials (and in Phase II trials, at the Sponsor's option) in meaningful numbers, if-

- (a) the disease intended to be treated is characteristically a disease of aging; or
- (b) the population to be treated is known to include substantial numbers of geriatric patients; or

- (c) when there is specific reason to expect that conditions common in the elderly are likely to be encountered; or
- (d) when the new drug is likely to alter the geriatric patient's response (with regard to safety or efficacy) compared with that of the non-geriatric patient.

(2) Paediatrics.-

- (i) The timing of paediatric studies in the new drug development program will depend on the medicinal product, the type of disease being treated, safety considerations, and the efficacy and safety of available treatments. For a drug expected to be used in children, evaluations should be made in the appropriate age group. When clinical development is to include studies in children, it is usually appropriate to begin with older children before extending the trial to younger children and then infants.
- (ii) If the new drug is for diseases predominantly or exclusively affecting paediatric patients, clinical trial data should be generated in the paediatric population except for initial safety and tolerability data, which will usually be obtained in adults unless such initial safety studies in adults would yield little useful information or expose them to inappropriate risk.
- (iii) If the new drug is intended to treat serious or life-threatening diseases, occurring in both adults and paediatric patients, for which there are currently no or limited therapeutic options, paediatric population should be included in the clinical trials early, following assessment of initial safety data and reasonable evidence of potential benefit. In circumstances where this is not possible, lack of data should be justified in detail.
- (iv) If the new drug has a potential for use in paediatric patients – paediatric studies should be conducted. These studies may be initiated at various phases of clinical development or after post marketing surveillance in adults if a safety concern exists. In cases where there is limited paediatric data at the time of submission of application – more data in paediatric patients would be expected after marketing authorisation for use in children is granted.

(v) The paediatric studies should include -

- (a) clinical trials,
- (b) relative bioequivalence comparisons of the paediatric formulation with the adult formulation performed in adults, and
- (c) definitive pharmacokinetic studies for dose selection across the age ranges of paediatric patients in whom the drug is likely to be used. These studies should be conducted in the paediatric patient population with the disease under study.

(vi) If the new drug is a major therapeutic advance for the paediatric population – the studies should begin early in the drug development , and this data should be submitted with the new drug application.

(vii) Paediatric Subjects are legally unable to provide written informed consent, and are dependent on their parent(s)/ legal guardian to assume responsibility for their participation in clinical studies. Written informed consent should be obtained from the parent/ legal guardian. However, all paediatric participants should be informed to the fullest extent possible about the study in a language and in terms that they are able to understand. Where appropriate, paediatric participants should additionally assent to enrol in the study. Mature minors and adolescents should personally sign and date a separately designed written assent form. Although a participant's wish to withdraw from a study must be respected, there may be circumstances in therapeutic studies for serious or life-threatening diseases in which, in the opinion of the Investigator and parent(s)/ legal guardian, the welfare of a pediatric patient would be jeopardized by his or her failing to participate in the study. In this situation, continued parental/ legal guardian consent should be sufficient to allow participation in the study.

(viii) For clinical trials conducted in the paediatric population, the reviewing ethics committee should include members who are knowledgeable about pediatric, ethical, clinical and psychosocial issues.

(3) Pregnant or nursing women.-

(i) Pregnant or nursing women should be included in clinical trials only when the drug is intended for use by pregnant/nursing women or foetuses/nursing infants and where the data generated from women who are not pregnant or nursing, is not suitable.

(ii) For new drugs intended for use during pregnancy, follow-up data (pertaining to a period appropriate for that drug) on the pregnancy, fetus and child will be required. Where applicable, excretion of the drug or its metabolites into human milk should be examined and the infant should be monitored for predicted pharmacological effects of the drug.

(2) Post Marketing Surveillance.-

(i) Subsequent to approval of the product, new drugs should be closely monitored for their clinical safety once they are marketed. The applicants shall furnish Periodic Safety Update Reports (PSURs) in order to-

- (a) report all the relevant new information from appropriate sources;
- (b) relate these data to patient exposure ;
- (c) summarize the market authorization status in different countries and any significant variations related to safety; and
- (d) indicate whether changes should be made to product information in order to optimize the use of the product.

(ii) Ordinarily all dosage forms and formulations as well as indications for new drugs should be covered in one PSUR. Within the single PSUR separate presentations of data for different dosage forms, indications or separate population need to be given.

(iii) All relevant clinical and non-clinical safety data should cover only the period of the report (interval data). The PSURs shall be submitted every six months for the first two years after approval of the drug is granted to the applicant. For subsequent two years – the PSURs need to be submitted annually. Licensing authority may extend the total duration of submission of PSURs if it is considered necessary in the interest of public health. PSURs due for a period must be submitted within 30 calendar days of the last day of the reporting period. However, all cases involving serious unexpected adverse reactions must be reported to the licensing authority within 15 days of initial receipt of the information by the applicant. If marketing of the new drug is delayed by the applicant after obtaining approval to market, such data will have to be provided on the deferred basis beginning from the time the new drug is marketed.

(iv) New studies specifically planned or conducted to examine a safety issue should be described in the PSURs.

(v) A PSUR should be structured as follows:

- (a) A title page stating: Periodic safety update report for the product, applicant's name, period covered by the report, date of approval of new drug, date of marketing of new drug and date of reporting;
- (b) Introduction,
- (c) Current worldwide market authorization status,
- (d) Update of actions taken for safety reasons,
- (e) Changes to reference safety information,
- (f) Estimated patient exposure,
- (g) Presentation of individual case histories,
- (h) Studies,
- (i) Other information,
- (j) Overall safety evaluation,
- (k) Conclusion,
- (l) Appendix providing material relating to indications, dosing, pharmacology and other related information.

(5) Special studies: Bioavailability / Bioequivalence Studies.-

(i) For drugs approved elsewhere in the world and absorbed systemically, bioequivalence with the reference formulation should be carried out wherever applicable. These studies should be conducted under the labeled conditions of administration. Data on the extent of systemic absorption may be required for formulations other than those designed for systemic absorption.

(ii) Evaluation of the effect of food on absorption following oral administration should be carried out. Data from dissolution studies should also be submitted for all solid oral dosage forms.

(iii) Dissolution and bioavailability data submitted with the new drug application must provide information that assures bioequivalence or establishes bioavailability and dosage correlations between the formulation(s) sought to be marketed and those used

for clinical trials during clinical development of the product. (See items 8.1, 8.2 and 8.3 of Appendix I.).

(iv) All bioavailability and bioequivalence studies should be conducted according to the Guidelines for Bioavailability and Bioequivalence studies as prescribed.

Note.- The data requirements stated in this Schedule are expected to provide adequate information to evaluate the efficacy, safety and therapeutic rationale of new drugs (as defined under rule 122-E) prior to the permission for sale. Depending upon the nature of new drugs and disease(s), additional information may be required by the Licensing Authority. The applicant shall certify the authenticity of the data and documents submitted in support of an application for new drug. The Licensing Authority reserves the right to reject any data or any document(s) if such data or contents of such documents are found to be of doubtful integrity.

APPENDIX I

DATA TO BE SUBMITTED ALONG WITH THE APPLICATION TO CONDUCT CLINICAL TRIALS / IMPORT / MANUFACTURE OF NEW DRUGS FOR MARKETING IN THE COUNTRY.

1. Introduction

A brief description of the drug and the therapeutic class to which it belongs.

2. Chemical and pharmaceutical information

2.1. Information on active ingredients

Drug information (Generic Name, Chemical Name or INN)

2.2. Physicochemical Data

a. Chemical name and Structure

Empirical formula

Molecular weight

b. Physical properties

Description

Solubility

Rotation
Partition coefficient
Dissociation constant

2.3. Analytical Data

Elemental analysis
Mass spectrum
NMR spectra
IR spectra
UV spectra
Polymorphic identification

2.4. Complete monograph specification including

Identification
Identity/quantification of impurities
Enantiomeric purity
Assay

2.5. Validations

Assay method
Impurity estimation method
Residual solvent/other volatile impurities (OVI) estimation method

2.6. Stability Studies (for details refer Appendix IX)

Final release specification
Reference standard characterization
Material safety data sheet

2.7. Data on Formulation

Dosage form
Composition
Master manufacturing formula
Details of the formulation (including inactive ingredients)
In process quality control check
Finished product specification

Excipient compatibility study

Validation of the analytical method

Comparative evaluation with international brand(s) or approved Indian brands, if applicable

Pack presentation

Dissolution

Assay

Impurities

Content uniformity

pH

Force degradation study

Stability evaluation in market intended pack at proposed storage conditions

Packing specifications

Process validation

When the application is for clinical trials only, the international non-proprietary name (INN) or generic name, drug category, dosage form and data supporting stability in the intended container-closure system for the duration of the clinical trial (information covered in item nos. 2.1, 2.3, 2.6, 2.7) are required.

3. Animal Pharmacology (for details refer Appendix IV)

3.1. Summary

3.2. Specific pharmacological actions

3.3. General pharmacological actions

3.4. Follow-up and Supplemental Safety Pharmacology Studies

3.5. Pharmacokinetics: absorption, distribution; metabolism; excretion

4. Animal Toxicology (for details refer Appendix III)

4.1. General Aspects

4.2. Systemic Toxicity Studies

4.3. Male Fertility Study

4.4. Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies

4.5. Local toxicity

4.6. Allergenicity/Hypersensitivity

- 4.7. Genotoxicity
- 4.8. Carcinogenicity
- 5. Human / Clinical pharmacology (Phase I)
 - 5.1. Summary
 - 5.2. Specific Pharmacological effects
 - 5.3. General Pharmacological effects
 - 5.4. Pharmacokinetics, absorption, distribution, metabolism, excretion
 - 5.5. Pharmacodynamics / early measurement of drug activity
- 6. Therapeutic exploratory trials (Phase II)
 - 6.1. Summary
 - 6.2. Study report(s) as given in Appendix II
- 7. Therapeutic confirmatory trials (Phase III)
 - 7.1. Summary
 - 7.2. Individual study reports with listing of sites and Investigators.
- 8. Special studies
 - 8.1. Summary
 - 8.2. Bio-availability / Bio-equivalence.
 - 8.3 Other studies e.g. geriatrics, paediatrics, pregnant or nursing women
- 9. Regulatory status in other countries
 - 9.1. Countries where the drug is
 - a. Marketed
 - b. Approved
 - c. Approved as IND
 - d. Withdrawn, if any, with reasons
 - 9.2. Restrictions on use, if any, in countries where marketed /approved
 - 9.3. Free sale certificate or certificate of analysis, as appropriate.
- 10. Prescribing information

10.1. Proposed full prescribing information

10.2. Drafts of labels and cartons

11. Samples and Testing Protocol/s

11.1. Samples of pure drug substance and finished product (an equivalent of 50 clinical doses, or more number of clinical doses if prescribed by the Licensing Authority), with testing protocol/s, full impurity profile and release specifications.

NOTES:

- (1) All items may not be applicable to all drugs. For explanation, refer text of Schedule Y.
- (2) For requirements of data to be submitted with application for clinical trials refer text of this Schedule.

APPENDIX I-A

DATA REQUIRED TO BE SUBMITTED BY AN APPLICANT FOR GRANT OF PERMISSION TO IMPORT AND / OR MANUFACTURE A NEW DRUG ALREADY APPROVED IN THE COUNTRY.

1. Introduction

A brief description of the drug and the therapeutic class

2. Chemical and pharmaceutical information

2.1 Chemical name, code name or number, if any; non-proprietary or generic name, if any, structure; physico-chemical properties

2.2 Dosage form and its composition

2.3 Test specifications

(a) active ingredients

(b) inactive ingredients

2.4 Tests for identification of the active ingredients and method of its assay

2.5 Outline of the method of manufacture of active ingredients

2.6 Stability data

3. Marketing information

3.1 Proposed package insert / promotional literature

3.2 Draft specimen of the label and carton

4. Special studies conducted with approval of Licensing Authority

4.1 Bioavailability / Bioequivalence and comparative dissolution studies for oral dosage forms

4.2 Sub-acute animal toxicity studies for intravenous infusions and injectables

Appendix II**STRUCTURE, CONTENTS AND FORMAT FOR CLINICAL STUDY REPORTS****1. Title Page:-**

This page should contain information about the title of the study, the protocol code, name of the investigational product tested, development Phase, indication studied, a brief description of the trial design, the start and end date of patient accrual and the names of the Sponsor and the participating Institutes (Investigators).

2. Study Synopsis (1 to 2 pages): A brief overview of the study from the protocol development to the trial closure should be given here. This section will only summarize the important conclusions derived from the study.**3. Statement of compliance with the 'Guidelines for Clinical Trials on Pharmaceutical Products in India – GCP Guidelines' issued by the Central Drugs Standard Control Organization, Ministry of Health, Government of India.****4. List of Abbreviations and Definitions****5. Table of contents****6. Ethics Committee:**

This section should document that the study was conducted in accordance with the ethical principles of Declaration of Helsinki. A detailed description of the Ethics Committee constitution and date(s) of approvals of trial documents for each of the participating sites should be provided. A declaration should state that EC notifications as per Good Clinical Practice Guidelines issued by Central Drugs Standard Control Organization and Ethical Guidelines for Biomedical Research on Human Subjects, issued by Indian Council of Medical Research have been followed.

7. Study Team:

Briefly describe the administrative structure of the study (Investigators, site staff, Sponsor/ designates, Central laboratory etc.).

8. Introduction:

A brief description of the product development rationale should be given here.

9. Study Objective:

A statement describing the overall purpose of the study and the primary and secondary objectives to be achieved should be mentioned here.

10. Investigational Plan:

This section should describe the overall trial design, the Subject selection criteria, the treatment procedures, blinding / randomization techniques if any, allowed/ disallowed concomitant treatment, the efficacy and safety criteria assessed, the data quality assurance procedures and the statistical methods planned for the analysis of the data obtained.

11. Trial Subjects

A clear accounting of all trial Subjects who entered the study will be given here. Mention should also be made of all cases that were dropouts or protocol deviations. Enumerate the patients screened, randomised, and prematurely discontinued. State reasons for premature discontinuation of therapy in each applicable case.

12. Efficacy evaluation

The results of evaluation of all the efficacy variables will be described in this section with appropriate tabular and graphical representation. A brief description of the demographic characteristics of the trial patients should also be provided along with a listing of patients and observations excluded from efficacy analysis.

13. Safety Evaluation

This section should include the complete list

13.1 all serious adverse events, whether expected or unexpected and

13.2 unexpected adverse events whether serious or not (compiled from data received as per Appendix XI).

The comparison of adverse events across study groups may be presented in a tabular or graphical form. This section should also give a brief narrative of all important events considered related to the investigational product.

14. Discussion and overall Conclusion

Discussion of the important conclusions derived from the trial and scope for further development.

15. List of References

16. Appendices

List of Appendices to the Clinical Trial Report

- a. Protocol and amendments
- b. Specimen of Case Record Form
- c. Investigators' name(s) with contact addresses, phone, email etc.
- d. Patient data listings
- e. List of trial participants treated with investigational product
- f. Discontinued participants
- g. Protocol deviations
- h. CRFs of cases involving death and life threatening adverse event cases
- i. Publications from the trial
- j. Important publications referenced in the study
- k. Audit certificate, if available
- l. Investigator's certificate that he/she has read the report and that the report accurately describes the conduct and the results of the study.

Appendix III**ANIMAL TOXICOLOGY (NON-CLINICAL TOXICITY STUDIES)****1. General Principles**

Toxicity studies should comply with the norms of Good Laboratory Practice (GLP). Briefly, these studies should be performed by suitably trained and qualified staff employing properly calibrated and standardized equipment of adequate size and capacity. Studies should be done as per written protocols with modifications (if any) verifiable retrospectively. Standard operating procedures (SOPs) should be followed for all managerial and laboratory tasks related to these studies. Test substances and test systems (in-vitro or in-vivo) should be properly characterized and standardized. All documents belonging to each study, including its approved protocol, raw data, draft report, final report, and histology slides and paraffin tissue blocks should be preserved for a minimum of 5 years after marketing of the drug.

Toxicokinetic studies (generation of pharmacokinetic data either as an integral component of the conduct of non-clinical toxicity studies or in specially designed studies) should be conducted to assess the systemic exposure achieved in animals and its relationship to dose level and the time course of the toxicity study. Other objectives of toxicokinetic studies include obtaining data to relate the exposure achieved in toxicity studies to toxicological findings and contribute to the assessment of the relevance of these findings to clinical safety, to support the choice of species and treatment regimen in nonclinical toxicity studies and to provide information which, in conjunction with the toxicity findings, contributes to the design of subsequent non-clinical toxicity studies.

1.1 Systemic Toxicity Studies

- 1.1.1 Single-dose Toxicity Studies: These studies (see Appendix I item 4.2) should be carried out in 2 rodent species (mice and rats) using the same route as intended for humans. In addition, unless the intended route of administration in humans is only intravenous, at least one more route should be used in one of the species to ensure systemic absorption of the drug. This route should

depend on the nature of the drug. A limit of 2g/kg (or 10 times the normal dose that is intended in humans, whichever is higher) is recommended for oral dosing. Animals should be observed for 14 days after the drug administration, and minimum lethal dose (MLD) and maximum tolerated dose (MTD) should be established. If possible, the target organ of toxicity should also be determined. Mortality should be observed for up to 7 days after parenteral administration and up to 14 days after oral administration. Symptoms, signs and mode of death should be reported, with appropriate macroscopic and microscopic findings where necessary. LD₁₀ and LD₅₀ should be reported preferably with 95 percent confidence limits. If LD₅₀s cannot be determined, reasons for the same should be stated.

The dose causing severe toxic manifestations or death should be defined in the case of cytotoxic anticancer agents, and the post-dosing observation period should be to 14 days. Mice should first be used for determination of MTD. Findings should then be confirmed in rat for establishing linear relationship between toxicity and body surface area. In case of nonlinearity, data of the more sensitive species should be used to determine the Phase I starting dose. Where rodents are known to be poor predictors of human toxicity (e.g., antifolates), or where the cytotoxic drug acts by a novel mechanism of action, MTD should be established in non-rodent species.

- 1.1.2 Repeated-dose Systemic Toxicity Studies: These studies (see Appendix I, item 4.2) should be carried out in at least two mammalian species, of which one should be a non-rodent. Dose ranging studies should precede the 14-, 28-, 90- or 180- day toxicity studies. Duration of the final systemic toxicity study will depend on the duration, therapeutic indication and scale of the proposed clinical trial. (see Item 1.8). If a species is known to metabolize the drug in the same way as humans, it should be preferred for toxicity studies.

In repeated-dose toxicity studies the drug should be administered 7 days a week by the route intended for clinical use. The number of animals required for these studies, i.e. the minimum number of animals on which data should be available, is shown in Item 1.9.

Wherever applicable, a control group of animals given the vehicle alone should be included, and three other groups should be given graded doses of the drug. The highest dose should produce observable toxicity; the lowest dose should not cause observable toxicity, but should be comparable to the intended therapeutic dose in humans or a multiple of it. To make allowance for the sensitivity of the species the intermediate dose should cause some symptoms, but not gross toxicity or death, and should be placed logarithmically between the other two doses.

The parameters to be monitored and recorded in long-term toxicity studies should include behavioral, physiological, biochemical and microscopic observations. In case of parenteral drug administration, the sites of injection should be subjected to gross and microscopic examination. Initial and final electrocardiogram and fundus examination should be carried out in the non-rodent species.

In the case of cytotoxic anticancer agents dosing and study design should be in accordance with the proposed clinical schedule in terms of days of exposure and number of cycles. Two rodent species may be tested for initiating Phase I trials. A non-rodent species should be added if the drug has a novel mechanism of action, or if permission for Phase II, III or marketing is being sought.

For most compounds, it is expected that single dose tissue distribution studies with sufficient sensitivity and specificity will provide an adequate assessment of tissue distribution and the potential for accumulation. Thus, repeated dose tissue distribution studies should not be required uniformly for all compounds and should only be conducted when appropriate data cannot be derived from other sources. Repeated dose studies may be appropriate under certain circumstances based on the data from single dose tissue distribution studies, toxicity and toxicokinetic studies. The studies may be most appropriate for compounds which have an apparently long half life, incomplete elimination or unanticipated organ toxicity.

Notes:

- (i) **Single Dose Toxicity Study:** Each group should contain at least 5 animals of either sex. At least four graded doses should be given. Animals should be exposed to the test substance in a single bolus or by continuous infusion or several doses within 24 hours. Animals should be observed for 14 days. Signs of intoxication, effect on body weight, gross pathological changes should be reported. It is desirable to include histo-pathology of grossly affected organs, if any.
- (ii) **Dose-ranging Study:** Objectives of this study include the identification of target organ of toxicity and establishment of MTD for subsequent studies.
 - (a) **Rodents:** Study should be performed in one rodent species (preferably rat) by the proposed clinical route of administration. At least four graded doses including control should be given, and each dose group as well as the vehicle control should consist of a minimum of 5 animals of each sex. Animals should be exposed to the test substance daily for 10 consecutive days. Highest dose should be the maximum tolerated dose of single-dose study. Animals should be observed daily for signs of intoxication (general appearance, activity and behaviour etc), and periodically for the body weight and laboratory parameters. Gross examination of viscera and microscopic examination of affected organs should be done.
 - (b) **Non-rodents:** One male and one female are to be taken for ascending Phase MTD study. Dosing should start after initial recording of cage-side and laboratory parameters. Starting dose may be 3 to 5 times the extrapolated effective dose or MTD (whichever is less), and dose escalation in suitable steps should be done every third day after drawing the samples for laboratory parameters. Dose should be lowered appropriately when clinical or laboratory evidence of toxicity are observed. Administration of test substance should then continue for 10 days at the well-tolerated dose level following which, samples for laboratory parameters should be taken. Sacrifice, autopsy and microscopic

examination of affected tissues should be performed as in the case of rodents.

- (iii) 14-28 Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (6-10/sex/group) and one non-rodent (2-3/sex/group) species are needed. Daily dosing by proposed clinical route at three dose levels should be done with highest dose having observable toxicity, mid-dose between high and low dose, and low dose. The doses should preferably be multiples of the effective dose and free from toxicity. Observation parameters should include cage-side observations, body weight changes, food/water intake, blood biochemistry, haematology, and gross and microscopic studies of all viscera and tissues.
- (iv) 90-Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (15-30/sex/group) and one non-rodent (4-6/sex/group) species are needed. Daily dosing by proposed clinical route at three graded dose levels should be done. In addition to the control a "high-dose-reversal" group and its control group should be also included. Parameters should include signs of intoxication (general appearance, activity and behaviour etc), body weight, food intake, blood biochemical parameters, hematological values, urine analysis, organ weights, gross and microscopic study of viscera and tissues. Half the animals in "reversal" groups (treated and control) should be sacrificed after 14 days of stopping the treatment. The remaining animals should be sacrificed after 28 days of stopping the treatment or after the recovery of signs and/or clinical pathological changes – whichever comes later, and evaluated for the parameters used for the main study.
- (v) 180-Day repeated-dose toxicity studies: One rodent (15-30/sex/group) and one non-rodent (4-6/sex/group) species are needed. At least 4 groups, including control, should be taken. Daily dosing by proposed clinical route at three graded dose levels should be done. Parameters should include signs of intoxication, body weight, food intake, blood biochemistry, hematology, urine analysis, organ weights, gross and microscopic examination of organs and tissues.

1.2 Male Fertility Study

One rodent species (preferably rat) should be used. Dose selection should be done from the results of the previous 14 or 28-day toxicity study in rat. Three dose groups, the highest one showing minimal toxicity in systemic studies, and a control group should be taken. Each group should consist of 6 adult male animals. Animals should be treated with the test substance by the intended route of clinical use for minimum 28 days and maximum 70 days before they are paired with female animals of proven fertility in a ratio of 1:2 for mating.

Drug treatment of the male animals should continue during pairing. Pairing should be continued till the detection of vaginal plug or 10 days, whichever is earlier. Females getting thus pregnant should be examined for their fertility index after day 13 of gestation. All the male animals should be sacrificed at the end of the study. Weights of each testis and epididymis should be separately recorded. Sperms from one epididymis should be examined for their motility and morphology. The other epididymis and both testes should be examined for their histology.

1.3 Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies

These studies (see Appendix I, item 4.4) need to be carried out for all drugs proposed to be studied or used in women of child bearing age. Segment I, II and III studies (see below) are to be performed in albino mice or rats, and segment II study should include albino rabbits also as a second test species.

On the occasion, when the test article is not compatible with the rabbit (e.g. antibiotics which are effective against gram positive, anaerobic organisms and protozoas) the Segment II data in the mouse may be substituted.

1.3.1 Female Fertility Study (Segment I): The study should be done in one rodent species (rat preferred). The drug should be administered to both males and females, beginning a sufficient number of days (28 days in males and 14 days in females) before mating. Drug treatment should continue during mating and, subsequently, during the gestation period. Three graded doses should be used, the

highest dose (usually the MTD obtained from previous systemic toxicity studies) should not affect general health of the parent animals. At least 15 males and 15 females should be used per dose group. Control and the treated groups should be of similar size. The route of administration should be the same as intended for therapeutic use.

Dams should be allowed to litter and their medication should be continued till the weaning of pups. Observations on body weight, food intake, clinical signs of intoxication, mating behaviour, progress of gestation/ parturition periods, length of gestation, parturition, post-partum health and gross pathology (and histopathology of affected organs) of dams should be recorded. The pups from both treated and control groups should be observed for general signs of intoxication, sex-wise distribution in different treatment groups, body weight, growth parameters, survival, gross examination, and autopsy. Histopathology of affected organs should be done.

- 1.3.2 Teratogenicity Study (Segment II): One rodent (preferably rat) and one non-rodent (rabbit) species are to be used. The drug should be administered throughout the period of organogenesis, using three dose levels as described for segment I. The highest dose should cause minimum maternal toxicity and the lowest one should be proportional to the proposed dose for clinical use in humans or a multiple of it. The route of administration should be the same as intended for human therapeutic use.

The control and the treated groups should consist of at least 20 pregnant rats (or mice) and 12 rabbits, on each dose level. All fetuses should to be subjected to gross examination, one of the fetuses should be examined for skeletal abnormalities and the other half for visceral abnormalities. Observation parameters should include: (Dams) signs of intoxication, effect on body weight, effect on food intake, examination of uterus, ovaries and uterine contents, number of corpora lutea, implantation sites, resorptions (if any); and for the fetuses, the total number, gender, body length, weight and gross/ visceral/ skeletal abnormalities, if any.

- 1.3.3 Perinatal Study (Segment III): This study is specially recommended if the drug is to be given to pregnant or nursing mothers for long periods or where there are indications of possible adverse effects on foetal development. One rodent species (preferably rat) is needed. Dosing at levels comparable to multiples of human dose

should be done by the intended clinical route. At least 4 groups (including control), each consisting of 15 dams should be used. The drug should be administered throughout the last trimester of pregnancy (from day 15 of gestation) and then the dose that causes low foetal loss should be continued throughout lactation and weaning. Dams should then be sacrificed and examined as described below.

One male and one female from each litter of F_1 generation (total 15 males and 15 females in each group) should be selected at weaning and treated with vehicle or test substance (at the dose levels described above) throughout their periods of growth to sexual maturity, pairing, gestation, parturition and lactation. Mating performance and fertility of F_1 generation should thus be evaluated to obtain the F_2 generation whose growth parameters should be monitored till weaning. The criteria of evaluation should be the same as described earlier (3.4.1).

Animals should be sacrificed at the end of the study and the observation parameters should include (Dams) body weight, food intake, general signs of intoxication, progress of gestation/ parturition periods and gross pathology (if any); and for pups, the clinical signs, sex-wise distribution in dose groups, body weight, growth parameters, gross examination, survival and autopsy (if needed) and where necessary, histopathology.

1.4 Local toxicity

These studies (see Appendix I, item 4.5) are required when the new drug is proposed to be used by some special route (other than oral) in humans. The drug should be applied to an appropriate site (e.g., skin or vaginal mucous membrane) to determine local effects in a suitable species. Typical study designs for these studies should include three dose levels and untreated and/ or vehicle control, preferably use of 2 species, and increasing group size with increase in duration of treatment. Where dosing is restricted due to anatomical or humane reasons, or the drug concentration cannot be increased beyond a certain level due to the problems of solubility, pH or tonicity, a clear statement to this effect should be given. If the drug is absorbed from the site of application, appropriate systemic toxicity studies will also be required.

Notes:

- (i) **Dermal toxicity study:** The study should be done in rabbit and rat. Daily topical (dermal) application of test substance in its clinical dosage form should be done. Test material should be applied on shaved skin covering not less than 10% of the total body surface area. Porous gauze dressing should be used to hold liquid material in place. Formulations with different concentrations (at least 3) of test substance, several fold higher than the clinical dosage form should be used. Period of application may vary from 7 to 90 days depending on the clinical duration of use. Where skin irritation is grossly visible in the initial studies, a recovery group should be included in the subsequent repeated-dose study. Local signs (erythema, oedema and eschar formation) as well as histological examination of sites of application should be used for evaluation of results.
- (ii) **Photo-allergy or dermal photo-toxicity:** It should be tested by Armstrong/Harber Test in guinea pig. This test should be done if the drug or a metabolite is related to an agent causing photosensitivity or the nature of action suggests such a potential (e.g., drugs to be used in treatment of leucoderma). Pretest in 8 animals should screen 4 concentrations (patch application for 2 hours ± 15 min.) with and without UV exposure (10 J/cm^2). Observations recorded at 24 and 48 hours should be used to ascertain highest nonirritant dose. Main test should be performed with 10 test animals and 5 controls. Induction with the dose selected from pretest should use 0.3 ml/patch for 2 hour ± 15 min. followed by 10 J/cm^2 of UV exposure. This should be repeated on day 0, 2, 4, 7, 9 and 11 of the test. Animals should be challenged with the same concentration of test substance between day 20 to 24 of the test with a similar 2-hour application followed by exposure to 10 J/cm^2 of UV light. Examination and grading of erythema and oedema formation at the challenge sites should be done 24 and 48 hours after the challenge. A positive control like musk ambrett or psoralin should be used.
- (iii) **Vaginal Toxicity Test:** Study is to be done in rabbit or dog. Test substance should be applied topically (vaginal mucosa) in the form of pessary, cream or ointment. Six to ten animals per dose group should be taken. Higher

concentrations or several daily applications of test substance should be done to achieve multiples of daily human dose. The minimum duration of drug treatment is 7 days (more according to clinical use), Subject to a maximum of 30 days. Observation parameters should include swelling, closure of introitus and histopathology of vaginal wall.

- (iv) **Rectal Tolerance Test:** For all preparations meant for rectal administration this test may be performed in rabbits or dogs. Six to ten animals per dose group should be taken. Formulation in volume comparable to human dose (or the maximum possible volume) should be applied once or several times daily, per rectally, to achieve administration of multiples of daily human dose. The minimum duration of application is 7 days (more according to clinical use), Subject to a maximum of 30 days. Size of suppositories may be smaller, but the drug content should be several fold higher than the proposed human dose. Observation parameters should include clinical signs (sliding on backside), signs of pain, blood and/or mucus in faeces, condition of anal region/sphincter, gross and (if required) histological examination of rectal mucosa.
- (v) **Parenteral Drugs:** For products meant for intravenous or intramuscular or subcutaneous or intradermal injection the sites of injection in systemic toxicity studies should be specially examined grossly and microscopically. If needed, reversibility of adverse effects may be determined on a case to case basis.
- (vi) **Ocular toxicity studies (for products meant for ocular instillation):** These studies should be carried out in two species, one of which should be the albino rabbit which has a sufficiently large conjunctival sac. Direct delivery of drug onto the cornea in case of animals having small conjunctival sacs should be ensured. Liquids, ointments, gels or soft contact lenses (saturated with drug) should be used. Initial single dose application should be done to decide the exposure concentrations for repeated-dose studies and the need to include a recovery group. Duration of the final study will depend on the proposed length of human exposure Subject to a maximum of 90 days. At least two different concentrations exceeding the human dose should be used for demonstrating the margin of safety. In acute studies, one eye should be

used for drug administration and the other kept as control. A separate control group should be included in repeated-dose studies.

Slit-lamp examination should be done to detect the changes in cornea, iris and aqueous humor. Fluorescent dyes (sodium fluorescein, 0.25 to 1.0%) should be used for detecting the defects in surface epithelium of cornea and conjunctiva. Changes in intra-ocular tension should be monitored by a tonometer. Histological examination of eyes should be done at the end of the study after fixation in Davidson's or Zenker's fluid.

- (vii) Inhalation toxicity studies: The studies are to be undertaken in one rodent and one non-rodent species using the formulation that is to be eventually proposed to be marketed. Acute, subacute and chronic toxicity studies should be performed according to the intended duration of human exposure. Standard systemic toxicity study designs (described above) should be used. Gases and vapors should be given in whole body exposure chambers; aerosols are to be given by nose-only method. Exposure time and concentrations of test substance (limit dose of 5mg/l) should be adjusted to ensure exposure at levels comparable to multiples of intended human exposure. Three dose groups and a control (plus vehicle control, if needed) are required. Duration of exposure may vary Subject to a maximum of 6 hours per day and five days a week. Food and water should be withdrawn during the period of exposure to test substance.

Temperature, humidity and flow rate of exposure chamber should be recorded and reported. Evidence of exposure with test substance of particle size of 4 micron (especially for aerosols) with not less than 25% being 1 micron should be provided. Effects on respiratory rate, findings of bronchial lavage fluid examination, histological examination of respiratory passages and lung tissue should be included along with the regular parameters of systemic toxicity studies or assessment of margin of safety.

1.5 Allergenicity/ Hypersensitivity:

Standard tests include guinea pig maximization test (GPMT) and local lymph node assay (LLNA) in mouse. Any one of the two may be done.

Notes:

- (i) **Guinea Pig Maximization Test:** The test is to be performed in two steps; first, determination of maximum nonirritant and minimum irritant doses, and second, the main test. The initial study will also have two components. To determine the intradermal induction dose, 4 dose levels should be tested by the same route in a batch of 4 male and 4 female animals (2 of each sex should be given Freund's adjuvant). The minimum irritant dose should be used for induction. Similarly, a topical minimum irritant dose should be determined for challenge. This should be established in 2 males and 2 females. A minimum of 6 male and 6 female animals per group should be used in the main study. One test and one control group should be used. It is preferable to have one more positive control group. Intradermal induction (day 1) coupled with topical challenge (day 21) should be done. If there is no response, re-challenge should be done 7-30 days after the primary challenge. Erythema and oedema (individual animal scores as well as maximization grading) should be used as evaluation criteria.
- (ii) **Local Lymph Node Assay:** Mice used in this test should be of the same sex, either only males or only females. Drug treatment is to be given on ear skin. Three graded doses, the highest being maximum nonirritant dose plus vehicle control should be used. A minimum of 6 mice per group should be used. Test material should be applied on ear skin on three consecutive days and on day 5, the draining auricular lymph nodes should be dissected out 5 hours after i.v. ^3H -thymidine or bromo-deoxy-uridine (BrdU). Increase in ^3H -thymidine or BrdU incorporation should be used as the criterion for evaluation of results.

1.6 Genotoxicity

Genotoxic compounds, in the absence of other data, shall be presumed to be trans-species carcinogens, implying a hazard to humans. Such compounds need not be subjected to long-term carcinogenicity studies. However, if such a drug is intended to be administered for chronic illnesses or otherwise over a long period of time - a chronic toxicity study (up to one year) may be necessary to detect early tumorigenic effects.

Genotoxicity tests are *in vitro* and *in vivo* tests conducted to detect compounds which induce genetic damage directly or indirectly. These tests should enable a hazard identification with respect to damage to DNA and its fixation.

The following standard test battery is generally expected to be conducted:

- (i) A test for gene mutation in bacteria.
- (ii) An *in vitro* test with cytogenetic evaluation of chromosomal damage with mammalian cells or an *in vitro* mouse lymphoma tk assay.
- (iii) An *in vivo* test for chromosomal damage using rodent hematopoietic cells.

Other genotoxicity tests e.g. tests for measurement of DNA adducts, DNA strand breaks, DNA repair or recombination serve as options in addition to the standard battery for further investigation of genotoxicity test results obtained in the standard battery. Only under extreme conditions in which one or more tests comprising the standard battery cannot be employed for technical reasons, alternative validated tests can serve as substitutes provided sufficient scientific justification should be provided to support the argument that a given standard battery test is not appropriate.

Both in-vitro and in-vivo studies should be done. In-vitro studies should include Ames' Salmonella assay and chromosomal aberrations (CA) in cultured cells. In-vivo studies should include micronucleus assay (MNA) or CA in rodent bone marrow. Data analysis of CA should include analysis of 'gaps.'

Cytotoxic anticancer agents: Genotoxicity data are not required before Phase I and II trials. But these studies should be completed before applying for Phase III trials.

Notes:

Ames' Test (Reverse mutation assay in Salmonella): *S. typhimurium* tester strains such as TA98, TA100, TA102, TA1535, TA97 or *Escherichia coli* WP2 *uvrA* or *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (pKM101) should be used.

- (i) In-vitro exposure (with and without metabolic activation, S9 mix) should be done at a minimum of 5 log dose levels. "Solvent" and "positive" control should be used. Positive control may include 9-amino-acridine, 2-nitrofluorine, sodium azide and mitomycin C, respectively, in the tester strains mentioned above. Each set should consist of at least three replicates. A 2.5 fold (or more) increase in number of revertants in comparison to spontaneous revertants would be considered positive.
- (ii) In-vitro cytogenetic assay : The desired level of toxicity for *in vitro* cytogenetic tests using cell lines should be greater than 50% reduction in cell number or culture confluency. For lymphocyte cultures, an inhibition of mitotic index by greater than 50% is considered sufficient. It should be performed in CHO cells or on human lymphocyte in culture. In-vitro exposure (with and without metabolic activation, S9 mix) should be done using a minimum of 3 log doses. "Solvent" and "positive" control should be included. A positive control like Cyclophosphamide with metabolic activation and Mitomycin C for without metabolic activation should be used to give a reproducible and detectable increase clastogenic effect over the background which demonstrates the sensitivity of the test system. Each set should consist of at least three replicates. Increased number of aberrations in metaPhase chromosomes should be used as the criteria for evaluation.
- (iii) In-vivo micronucleus assay: One rodent species (preferably mouse) is needed. Route of administration of test substance should be the same as intended for humans. Five animals per sex per dose groups should be used. At least three dose levels, plus "solvent" and "positive" control should be tested. A positive control like mitomycin C or cyclophosphamide should be used. Dosing should be done on day 1 and 2 of study followed by sacrifice of animals 6 hours after the last injection. Bone marrow from both the femora

should be taken out, flushed with fetal bovine serum (20 min.), pelleted and smeared on glass slides. Giemsa-MayGruenwald staining should be done and increased number of micronuclei in polychromatic erythrocytes (minimum 1000) should be used as the evaluation criteria.

- (iv) In-vivo cytogenetic assay: One rodent species (preferably rat) is to be used. Route of administration of test substance should be the same as intended for humans. Five animals/sex/dose groups should be used. At least three dose levels, plus "solvent" and "positive" control should be tested. Positive control may include cyclophosphamide. Dosing should be done on day 1 followed by intra-peritoneal colchicine administration at 22 hours. Animals should be sacrificed 2 hours after colchicine administration. Bone marrow from both the femora should be taken out, flushed with hypotonic saline (20 min.), pelleted and resuspended in Carnoy's fluid. Once again the cells should be pelleted and dropped on clean glass slides with a Pasteur pipette. Giemsa staining should be done and increased number of aberrations in metaPhase chromosomes (minimum 100) should be used as the evaluation criteria.

1.7 Carcinogenicity (see Appendix I, item 4.8)

Carcinogenicity studies should be performed for all drugs that are expected to be clinically used for more than 6 months as well as for drugs used frequently in an intermittent manner in the treatment of chronic or recurrent conditions. Carcinogenicity studies are also to be performed for drugs if there is concern about their carcinogenic potential emanating from previous demonstration of carcinogenic potential in the product class that is considered relevant to humans or where structure-activity relationship suggests carcinogenic risk or when there is evidence of preneoplastic lesions in repeated dose toxicity studies or when long-term tissue retention of parent compound or metabolite(s) results in local tissue reactions or other pathophysiological responses. For pharmaceuticals developed to treat certain serious diseases, Licensing Authority may allow carcinogenicity testing to be conducted after marketing permission has been granted.

In instances where the life-expectancy in the indicated population is short (i.e., less than 2 - 3 years) - no long-term carcinogenicity studies may be required. In cases where the therapeutic agent for cancer is generally successful and life is

significantly prolonged there may be later concerns regarding secondary cancers. When such drugs are intended for adjuvant therapy in tumour free patients or for prolonged use in non-cancer indications, carcinogenicity studies may be / are needed. Completed rodent carcinogenicity studies are not needed in advance of the conduct of large scale clinical trials, unless there is special concern for the patient population.

Carcinogenicity studies should be done in a rodent species (preferably rat). Mouse may be employed only with proper scientific justification. The selected strain of animals should not have a very high or very low incidence of spontaneous tumors.

At least three dose levels should be used. The highest dose should be sub-lethal, and it should not reduce the life span of animals by more than 10% of expected normal. The lowest dose should be comparable to the intended human therapeutic dose or a multiple of it, e.g. 2.5x; to make allowance for the sensitivity of the species. The intermediate dose to be placed logarithmically between the other two doses. An untreated control and (if indicated) a vehicle control group should be included. The drug should be administered 7 days a week for a fraction of the life span comparable to the fraction of human life span over which the drug is likely to be used therapeutically. Generally, the period of dosing should be 24 months for rats and 18 months for mice.

Observations should include macroscopic changes observed at autopsy and detailed histopathology of organs and tissues. Additional tests for carcinogenicity (short-term bioassays, neonatal mouse assay or tests employing transgenic animals) may also be done depending on their applicability on a case to case basis.

Note:

Each dose group and concurrent control group not intended to be sacrificed early should contain atleast 50 animals of each sex. A high dose satellite group for evaluation of pathology other than neoplasia should contain 20 animals of each sex while the satellite control group should contain 10 animals of each sex. Observation parameters should include signs of intoxication, effect on

body weight, food intake, clinical chemistry parameters, hematology parameters, urine analysis, organ weights, gross pathology and detailed histopathology. Comprehensive descriptions of benign and malignant tumour development, time of their detection, site, dimensions, histological typing etc. should be given.

1.8 Animal toxicity requirements for clinical trials and marketing of a new drug.

Systemic Toxicity Studies

Route of administration	Duration of proposed human administration	Human Phase(s) for which study is proposed to be conducted	Long term toxicity requirements
Oral or Parenteral or Transdermal	Single dose or several doses in one day, Upto 1wk	I,II,III	2sp,2wk
	> 1 wk but upto 2wk	I,II,III	2sp;4wk
	> 2 wk but upto 4wk	I,II,III	2sp;12wk
	Over 1mo	I,II,III	2sp;24wk
Inhalation (general anaesthetics, aerosols)	Upto 2 wk	I,II,III	2sp;1mo; (Exposure time 3h/d, 5d/wk)
	Upto 4wk	I,II,III	2sp;12wk, (Exposure time 6h/d, 5d/wk)
	> 1 4wk	I,II,III	2sp;24wk, (Exposure time 6h/d, 5d/wk)

Local Toxicity Studies

Dermal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk
Ocular or Otic or Nasal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk
Vaginal or Rectal	Upto 2 wk	I,II	1sp;4wk
		III	2sp;4wk
	> 2 wk	I,II,III	2sp;12wk

Special Toxicity Studies

Male Fertility Study:

- Phase I, II, III in male volunteers/patients

Female Reproduction and Developmental Toxicity Studies:

- Segment II studies in 2 species; Phase II, III involving female patients of child-bearing age.
- Segment I study; Phase III involving female patients of child-bearing age.
- Segment III study; Phase III for drugs to be given to pregnant or nursing mothers for long periods or where there are indications of possible adverse effects on foetal development.

Allergenicity/Hypersensitivity:

- Phase I, II, III - when there is a cause of concern or for parenteral drugs (including dermal application)

Photo-allergy or dermal photo-toxicity:

- Phase I, II, III - if the drug or a metabolite is related to an agent causing photosensitivity or the nature of action suggests such a potential.

Genotoxicity:

- In-vitro studies - Phase I
- Both in-vitro and in-vivo - Phase II, III

arcinogenicity:

- Phase III - when there is a cause for concern, or when the drug is to be used for more than 6 months.

Abbreviations: sp-species; mo-month; wk-week; d -day; h-hour; I, II, III - Phases of clinical trial;

- Note: 1. Animal toxicity data generated in other countries may be accepted and may not be asked to be repeated/duplicated in India on a case to case basis depending upon the quality of data and the credentials of the laboratory (ies) where such data has been generated.
2. Requirements for fixed dose combinations are given in Appendix VI.

1.9 Number of animals required for repeated-dose toxicity studies

Group	14-28 days				84-182 days			
	Rodent (Rat)		Non-rodent (Dog or Monkey)		Rodent (Rat)		Non-rodent (Dog or Monkey)	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Control	6- 10	6- 10	2-3	2-3	15- 30	15- 30	4-6	4-6
Low dose	6- 10	6- 10	2-3	2-3	15- 30	15- 30	4-6	4-6
Intermediate dose	6- 10	6- 10	2-3	2-3	15- 30	15- 30	4-6	4-6
High dose	6- 10	6- 10	2-3	2-3	15- 30	15- 30	4-6	4-6

2.0 Laboratory parameters to be included in toxicity studies.**Haematological parameters**

• Haemoglobin	• Total RBC Count	• Haematocrit	• Reticulocyte
• Total WBC Count	• Differential WBC Count	• Platelet Count	• Terminal Bone Marrow Examination
• ESR (Non-rodents only)	• General Blood Picture: A special mention of abnormal and immature cells should be made.		
• Coagulation Parameters (Non-rodents only): Bleeding Time, Coagulation Time, Prothrombin Time, Activated Partial Thromboplastin Time			

Urinalysis Parameters

• Colour	• Appearance	• Specific Gravity	• 24-hour urinary output
• Reaction (pH)	• Albumin	• Sugar	• Acetone
• Bile pigments	• Urobilinogen	• Occult Blood	
• Microscopic examination of urinary sediment.			

Blood Biochemical Parameters

• Glucose	• Cholesterol	• Triglycerides	• HDL Cholesterol (Non-rodents only)
• LDL	• Bilirubin	• SGPT (ALT)	• SGOT

Cholesterol (Non-rodents only)		(AST)	
• Alkaline Phosphatase (ALP)	• GGT (Non-rodents only)	• Blood Urea Nitrogen	• Creatinine
• Total Proteins	• Albumin	• Globulin (Calculated values)	• Sodium
• Potassium	• Phosphorus	• Calcium	

Gross and Microscopic Pathology

• Brain*: Cerebrum, cerebellum, Midbrain	• (Spinal Cord)	• Eye	• (Middle Ear)
• Thyroid	• (Parathyroid)	• Spleen*	• Thymus
• Adrenal*	• (Pancreas)	• (Trachea)	• Lung*
• Heart*	• Aorta	• Oesophagus	• Stomach
• Duodenum	• Jejunum	• Terminal ileum	• Colon
• (Rectum)	• Liver*	• Kidney*	• Urinary bladder
• Epididymis	• Testis*	• Ovary	• Uterus*
• Skin	• Mammary gland	• Mesenteric lymph node	• Skeletal muscle

* Organs marked with an asterisk should be weighed.

() Organs listed in parenthesis should be examined if indicated by the nature of the drug or observed effects.

Non-clinical toxicity testing and safety evaluation data of an IND needed for the conduct of different phases of clinical trials

Note: Refer Appendix III (Points 1.1 through 1.7 and tables 1.8 and 1.9) for essential features of study designs of the non-clinical toxicity studies listed below.

For Phase I Clinical Trials

Systemic Toxicity studies

- i. Single dose toxicity studies
- ii. Dose Ranging Studies
- iii. Repeat-dose systemic toxicity studies of appropriate duration to support the duration to support the duration of proposed human exposure.

Male fertility study

In-vitro genotoxicity tests

Relevant local toxicity studies with proposed route of clinical application (duration depending on proposed length of clinical exposure)

Allergenicity/Hypersensitivity tests (when there is a cause for concern or for parenteral drugs, including dermal application)

Photo-allergy or dermal photo-toxicity test (if the drug or a metabolite is related to an agent causing photosensitivity or the nature of action suggests such a potential)

For Phase II Clinical Trials

Provide a summary of all the non-clinical safety data (listed above) already submitted while obtaining the permissions for Phase I trial, with appropriate references.

In case of an application for directly starting a Phase II trial - complete details of the non-clinical safety data needed for obtaining the permission for Phase I trial, as per the list provided above must be submitted.

Repeat-dose systemic toxicity studies of appropriate duration to support the duration of proposed human exposure

In-vivo genotoxicity tests

Segment II reproductive/developmental toxicity study (if female patients of child bearing age are going to be involved)

For Phase III Clinical Trials

Provide a summary of all the non-clinical safety data (listed above) already submitted while obtaining the permissions for Phase I and II trials, with appropriate references.

In case of an application for directly initiating a Phase III trial - complete details of the non-clinical safety data needed for obtaining the permissions for Phase I and II trials, as per the list provided above must be provided.

Repeat-dose systemic toxicity studies of appropriate duration to support the duration of proposed human exposure

Reproductive/developmental toxicity studies

Segment I (if female patients of child bearing age are going to be involved), and Segment III (for drugs to be given to pregnant or nursing mothers or where there are indications of possible adverse effects on foetal development)

Carcinogenicity studies (when there is a cause for concern or when the drug is to be used for more than 6 months)

For Phase IV Clinical Trials

Provide a summary of all the non-clinical safety data (listed above) already submitted while obtaining the permissions for Phase I, II and III trials, with appropriate references.

In case an application is made for initiating the Phase IV trial, complete details of the non-clinical safety data needed for obtaining the permissions for Phase I, II and III trials, as per the list provided above must be submitted.

Application Of Good Laboratory Practices (GLP)

The animal studies be conducted in an accredited laboratory. Where the safety pharmacology studies are part of toxicology studies, these studies should also be conducted in an accredited laboratory.

Appendix IV

ANIMAL PHARMACOLOGY

1. General Principles

Specific and general pharmacological studies should be conducted to support use of therapeutics in humans. In the early stages of drug development enough information may not be available to rationally select study design for safety assessment. In such a situation, a general approach to safety pharmacology studies can be applied. Safety pharmacology studies are studies that investigate potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure within the therapeutic range or above.

1.1 Specific Pharmacological Actions

Specific pharmacological actions are those which demonstrate the therapeutic potential for humans.

The specific studies that should be conducted and their design will be different based on the individual properties and intended uses of investigational drug. Scientifically validated methods should be used. The use of new technologies and methodologies in accordance with sound scientific principles should be preferred.

1.2 General Pharmacological Actions

1.2.1 Essential Safety Pharmacology

Safety pharmacology studies need to be conducted to investigate the potential undesirable pharmacodynamic effects of a substance on physiological functions in relation to exposure within the therapeutic range and above. These studies should be

designed to identify undesirable pharmacodynamic properties of a substance that may have relevance to its human safety; to evaluate adverse pharmacodynamic and/or pathophysiological effects observed in toxicology and/or clinical studies; and to investigate the mechanism of the adverse pharmacodynamic effects observed and/or suspected.

The aim of the essential safety pharmacology is to study the effects of the test drug on vital functions. Vital organ systems such as cardiovascular, respiratory and central nervous systems should be studied. Essential safety pharmacology studies may be excluded or supplemented based on scientific rationale. Also, the exclusion of certain test(s) or exploration(s) of certain organs, systems or functions should be scientifically justified.

1.2.1.1 Cardiovascular System

Effects of the investigational drug should be studied on blood pressure, heart rate, and the electrocardiogram. If possible *in vitro*, *in vivo* and/or *ex vivo* methods including electrophysiology should also be considered.

1.2.1.2 Central Nervous System

Effects of the investigational drug should be studied on motor activity, behavioral changes, coordination, sensory and motor reflex responses and body temperature.

1.2.1.3 Respiratory System

Effects of the investigational drug on respiratory rate and other functions such as tidal volume and hemoglobin oxygen saturation should be studied.

1.3 Follow-up and Supplemental Safety Pharmacology Studies

In addition to the essential safety pharmacological studies, additional supplemental and follow-up safety pharmacology studies may need to be conducted as appropriate. These depend on the pharmacological properties or chemical class of the test substance, and the data generated from safety pharmacology studies, clinical trials,

pharmacovigilance, experimental *in vitro* or *in vivo* studies, or from literature reports.

1.3.1 Follow-up Studies For Essential Safety Pharmacology

Follow-up studies provide additional information or a better understanding than that provided by the essential safety pharmacology.

1.3.1.1 Cardiovascular System

These include ventricular contractility, vascular resistance and the effects of chemical mediators, their agonists and antagonists on the cardiovascular system.

1.3.1.2 Central Nervous System

These include behavioral studies, learning and memory, electrophysiology studies, neurochemistry and ligand binding studies.

1.3.1.3 Respiratory System

These include airway resistance, compliance, pulmonary arterial pressure, blood gases and blood pH.

1.3.2 Supplemental Safety Pharmacology Studies

These studies are required to investigate the possible adverse pharmacological effects that are not assessed in the essential safety pharmacological studies and are a cause for concern.

1.3.2.1 Urinary System

These include urine volume, specific gravity, osmolality, pH, proteins, cytology and blood urea nitrogen, creatinine and plasma proteins estimation.

1.3.2.2 Autonomic Nervous System

These include binding to receptors relevant for the autonomic nervous system, and functional response to agonist or antagonist responses *in vivo* or *in vitro*, and effects of direct stimulation of autonomic nerves and their effects on cardiovascular responses.

1.3.2.3 Gastrointestinal System

These include studies on gastric secretion, gastric pH measurement, gastric mucosal examination, bile secretion, gastric emptying time *in vivo* and ileocaecal contraction *in vitro*.

1.3.2.4 Other Organ Systems

Effects of the investigational drug on organ systems not investigated elsewhere should be assessed when there is a cause for concern. For example dependency potential, skeletal muscle, immune and endocrine functions may be investigated.

1.4 Conditions Under Which Safety Pharmacology Studies Are Not Necessary

Safety pharmacology studies are usually not required for locally applied agents e.g. dermal or ocular, in cases when the pharmacology of the investigational drug is well known, and/or when systemic absorption from the site of application is low. Safety pharmacology testing is also not necessary, in the case of a new derivative having similar pharmacokinetics and pharmacodynamics.

1.5 Timing Of Safety Pharmacology Studies In Relation To Clinical Development

1.5.1 Prior To First Administration In Humans

The effects of an investigational drug on the vital functions listed in the essential safety pharmacology should be studied prior to first administration in humans. Any follow-up or supplemental studies identified, should be conducted if necessary, based on a cause for concern.

1.5.2 During Clinical Development

Additional investigations may be warranted to clarify observed or suspected adverse effects in animals and humans during clinical development

1.5.3 Before applying for marketing Approval

Follow-up and supplemental safety pharmacology studies should be assessed prior to approval unless not required, in which case this should be justified. Available information from toxicology studies addressing safety pharmacology endpoints or information from clinical studies can replace such studies.

1.6 Application Of Good Laboratory Practices (GLP)

The animal studies be conducted in an accredited laboratory. Where the safety pharmacology studies are part of toxicology studies, these studies should also be conducted in an accredited laboratory.

Appendix V

INFORMED CONSENT

1. Checklist for study Subject's informed consent documents

1.1 Essential Elements:

1. Statement that the study involves research and explanation of the purpose of the research
2. Expected duration of the Subject's participation
3. Description of the procedures to be followed, including all invasive procedures and
4. Description of any reasonably foreseeable risks or discomforts to the Subject

5. Description of any benefits to the Subject or others reasonably expected from research. If no benefit is expected Subject should be made aware of this.
6. Disclosure of specific appropriate alternative procedures or therapies available to the Subject.
7. Statement describing the extent to which confidentiality of records identifying the Subject will be maintained and who will have access to Subject's medical records
8. Trial treatment schedule(s) and the probability for random assignment to each treatment (for randomized trials)
9. Compensation and/or treatment(s) available to the Subject in the event of a trial-related injury
10. An explanation about whom to contact for trial related queries, rights of Subjects and in the event of any injury
11. The anticipated prorated payment, if any, to the Subject for participating in the trial
12. Subject's responsibilities on participation in the trial
13. Statement that participation is voluntary, that the subject can withdraw from the study at any time and that refusal to participate will not involve any penalty or loss of benefits to which the Subject is otherwise entitled
14. Any other pertinent information

1.2 Additional elements, which may be required

- a. Statement of foreseeable circumstances under which the Subject's participation may be terminated by the Investigator without the Subject's consent.
- b. Additional costs to the Subject that may result from participation in the study.
- c. The consequences of a Subject's decision to withdraw from the research and procedures for orderly termination of participation by Subject.

- d. Statement that the Subject or Subject's representative will be notified in a timely manner if significant new findings develop during the course of the research which may affect the Subject's willingness to continue participation will be provided.
- e. A statement that the particular treatment or procedure may involve risks to the Subject (or to the embryo or fetus, if the Subject is or may become pregnant), which are currently unforeseeable
- f. Approximate number of Subjects enrolled in the study

2. Format of informed consent form for Subjects participating in a clinical trial

Informed Consent form to participate in a clinical trial

Study Title:

Study Number:

Subject's Initials: _____

Subject's Name: _____

Date of Birth / Age: _____

Please initial
box (Subject)

- (i) I confirm that I have read and understood the information []
sheet dated ____ for the above study and have had the
opportunity to ask questions.
- (ii) I understand that my participation in the study is voluntary []
and that I am free to withdraw at any time, without giving any
reason, without my medical care or legal rights being
affected.

- (iii) I understand that the Sponsor of the clinical trial, others [] working on the Sponsor's behalf, the Ethics Committee and the regulatory authorities will not need my permission to look at my health records both in respect of the current study and any further research that may be conducted in relation to it, even if I withdraw from the trial. I agree to this access. However, I understand that my identity will not be revealed in any information released to third parties or published.
- (iv) I agree not to restrict the use of any data or results that arise [] from this study provided such a use is only for scientific purpose(s)
- (v) I agree to take part in the above study. []

Signature (or Thumb impression) of the Subject/Legally Acceptable Representative: _____

Date: ____/____/____

Signatory's

Name:

Signature of the Investigator: _____ Date:

____/____/____

Study

Investigator's

Name:

Signature of the Witness _____

Date: ____/____/____

Name of the Witness:

Appendix VI

FIXED DOSE COMBINATIONS (FDCs)

Fixed Dose Combinations refer to products containing one or more active ingredients used for a particular indication(s). FDCs can be divided into the following groups and data required for approval for marketing is described below:

- (a) The first group of FDCs includes those in which one or more of the active ingredients is a new drug. For such FDCs to be approved for marketing data to be submitted will be similar to data required for any new drug (including clinical trials) [see rule 122E, item (a)].
- (b)
 - (i) The second group FDCs includes those in which active ingredients already approved/ marketed individually are combined for the first time, for a particular claim and where the ingredients are likely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature [see rule 122E, item (c)]. If clinical trials have been carried out with the FDC in other countries, reports of such trials should be submitted. If the FDC is marketed abroad, the regulatory status in other countries should be stated. (see Appendix I, item 9).
 - (ii) For marketing permission, appropriate chemical and pharmaceutical data will be submitted. In case such a combination is not marketed anywhere in the world but these drugs are already in use concomitantly (not as an FDC but individually) for the said claim, marketing permission may be granted based on chemical and pharmaceutical data. Data showing the stability of the proposed dosage form will also have to be submitted.

- (iii) For any other such FDCs, clinical trials may be required. For obtaining permission to carry out clinical trials with such FDCs a summary of available pharmacological, toxicological and clinical data on the individual ingredients should be submitted, along with the rationale for combining them in the proposed ratio. In addition, acute toxicity data (LD 50) and pharmacological data should be submitted on the individual ingredients as well as their combination in the proposed ratio.
- (c) The third group of FDCs includes those which are already marketed, but in which it is proposed either to change the ratio of active ingredients or to make a new therapeutic claim. For such FDCs, the appropriate rationale including published reports (if any) should be submitted to obtain marketing permission. Permission will be granted depending upon the nature of the claim and data submitted.
- (d) The fourth group of FDC includes those whose individual active ingredients (or drugs from the same class) have been widely used in a particular indication(s) for years, their concomitant use is often necessary and no claim is proposed to be made other than convenience. It will have to be demonstrated that the proposed dosage form is stable and the ingredients are unlikely to have significant interaction of a pharmacodynamic or pharmacokinetic nature.

No additional animal or human data are generally required for these FDCs, and marketing permission may be granted if the FDC has an acceptable rationale.

Appendix VII

UNDERTAKING BY THE INVESTIGATOR

1. Full name, address and title of the Principal Investigator (or Investigator(s) when there is no Principal Investigator)
2. Name and address of the medical college, hospital or other facility where the clinical trial will be conducted: Education, training & experience that qualify the Investigator for the clinical trial (Attach details including Medical Council registration number, and / or any other statement(s) of qualification(s))

3. Name and address of all clinical laboratory facilities to be used in the study.
4. Name and address of the Ethics Committee that is responsible for approval and continuing review of the study.
5. Names of the other members of the research team (Co- or sub-Investigators) who will be assisting the Investigator in the conduct of the investigation (s).
6. Protocol Title and Study number (if any) of the clinical trial to be conducted by the Investigator.

7. Commitments:

- (i) I have reviewed the clinical protocol and agree that it contains all the necessary information to conduct the study. I will not begin the study until all necessary Ethics Committee and regulatory approvals have been obtained.
- (ii) I agree to conduct the study in accordance with the current protocol. I will not implement any deviation from or changes of the protocol without agreement by the Sponsor and prior review and documented approval / favorable opinion from the Ethics Committee of the amendment, except where necessary to eliminate an immediate hazard(s) to the trial Subjects or when the change(s) involved are only logistical or administrative in nature.
- (iii) I agree to personally conduct and/or supervise the clinical trial at my site.
- (iv) I agree to inform all Subjects, that the drugs are being used for investigational purposes and I will ensure that the requirements relating to obtaining informed consent and ethics committee review and approval specified in the GCP guidelines are met.

- (v) I agree to report to the Sponsor all adverse experiences that occur in the course of the investigation(s) in accordance with the regulatory and GCP guidelines.
- (vi) I have read and understood the information in the Investigator's brochure, including the potential risks and side effects of the drug.
- (vii) I agree to ensure that all associates, colleagues and employees assisting in the conduct of the study are suitably qualified and experienced and they have been informed about their obligations in meeting their commitments in the trial.
- (viii) I agree to maintain adequate and accurate records and to make those records available for audit / inspection by the Sponsor, Ethics Committee, Licensing Authority or their authorized representatives, in accordance with regulatory and GCP provisions. I will fully cooperate with any study related audit conducted by regulatory officials or authorized representatives of the Sponsor.
- (ix) I agree to promptly report to the Ethics Committee all changes in the clinical trial activities and all unanticipated problems involving risks to human Subjects or others.
- (x) I agree to inform all unexpected serious adverse events to the Sponsor as well as the Ethics Committee within seven days of their occurrence.
- (xi) I will maintain confidentiality of the identification of all participating study patients and assure security and confidentiality of study data.
- (xii) I agree to comply with all other requirements, guidelines and statutory obligations as applicable to clinical Investigators participating in clinical trials

8. Signature of Investigator with Date

Appendix VIII***ETHICS COMMITTEE***

1. The number of persons in an Ethics Committee should have atleast seven members. Ethics Committee should appoint, from among its members, a Chairperson (who is from outside the institution) and a Member Secretary. Other members should be a mix of medical/non-medical, scientific and non-scientific persons, including lay public, to reflect the different viewpoints.

For review of each protocol the quorum of Ethics Committee should be atleast 5 members with the following representations:

- (a) basic medical scientists (preferably one pharmacologist).
- (b) clinicians
- (c) legal expert
- (d) social scientist / representative of non-governmental voluntary agency / philosopher / ethicist / theologian or a similar person
- (e) lay person from the community.

In any case, the ethics committee must include at least one member whose primary area of interest / specialization is nonscientific and at least one member who is independent of the institution / trial site. Besides, there should be appropriate gender representation on the Ethics Committee. If required, Subject experts may be invited to offer their views. Further, based on the requirement of research area, e.g. HIV AIDS, genetic disorders etc. specific patient groups may also be represented in the Ethics Committee as far as possible.

Only those Ethics Committee members who are independent of the clinical trial and the Sponsor of the trial should vote / provide opinion in matters related to the study.

2. Format for Approval of Ethics Committee

To

Dr.

Dear Dr. _____

The Institutional Ethics Committee / Independent Ethics Committee (state name of the committee, as appropriate) reviewed and discussed your application to conduct the clinical trial entitled "....." on(date).

The following documents were reviewed:

- a. Trial Protocol(including protocol amendments), dated _____ Version no (s). _____
- b. Patient Information Sheet and Informed Consent Form (including updates if any) in English and/or vernacular language.
- c. Investigator's Brochure, dated _____, Version no. _____
- d. Proposed methods for patient accrual including advertisement (s) etc. proposed to be used for the purpose.
- e. Principal Investigator's current CV.
- f. Insurance Policy / Compensation for participation and for serious adverse events occurring during the study participation.
- g. Investigator's Agreement with the Sponsor.
- h. Investigator's Undertaking (Appendix VII).

The following members of the ethics committee were present at the meeting held on (date, time, place).

_____ Chairman of the Ethics Committee

_____ Member secretary of the Ethics Committee

_____ Name of each member with designation

We approve the trial to be conducted in its presented form.

The Institutional Ethics Committee / Independent Ethics Committee expects to be informed about the progress of the study, any SAE occurring in the course of the study, any changes in the protocol and patient information/informed consent and asks to be provided a copy of the final report.

Yours sincerely,

Member Secretary, Ethics Committee.

Appendix IX

STABILITY TESTING OF NEW DRUGS

Stability testing is to be performed to provide evidence on how the quality of a drug substance or formulation varies with time under the influence of various environmental factors such as temperature, humidity and light, and to establish shelf life for the formulation and recommended storage conditions.

Stability studies should include testing of those attributes of the drug substance that are susceptible to change during storage and are likely to influence quality, safety, and/or efficacy. In case of formulations the testing should cover, as appropriate, the physical, chemical, biological, and microbiological attributes, preservative content (e.g., antioxidant, antimicrobial preservative), and functionality tests (e.g., for a dose delivery system).

Validated stability-indicating analytical procedures should be applied. For long term studies, frequency of testing should be sufficient to establish the stability profile of the drug substance.

In general, a drug substance should be evaluated under storage conditions that test its thermal stability and, if applicable, its sensitivity to moisture. The storage conditions and the length of studies chosen should be sufficient to cover storage, shipment and subsequent use.

Stress testing of the drug substance should be conducted to identify the likely degradation products, which in turn establish the degradation pathways, evaluate the intrinsic stability of the molecule and validate the stability indicating power of the analytical procedures used. The nature of the stress testing will depend on the individual drug substance and the type of formulation involved.

Stress testing may generally be carried out on a single batch of the drug substance. It should include the effect of temperatures), humidity where appropriate, oxidation, and photolysis on the drug substance.

Data should be provided for (a) Photostability on at least one primary batch of the drug substance as well as the formulation, as the case may be and (b) the susceptibility of the drug substance to hydrolysis across a wide range of pH values when in solution or suspension.

Long-term testing should cover a minimum of 12 months' duration on at least three primary batches of the drug substance or the formulation at the time of submission and should be continued for a period of time sufficient to cover the proposed shelf life. Accelerated testing should cover a minimum of 6 months duration at the time of submission.

In case of drug substances, the batches should be manufactured to a minimum of pilot scale by the same synthetic route and using a method of manufacture that simulates the final process to be used for production batches. In case of formulations, two of the three batches should be at least pilot scale and the third one may be smaller. The manufacturing process(es) used for primary batches should simulate that to be applied to production batches and should provide products of the same quality and meeting the same specifications as that intended for marketing.

The stability studies for drug substances should be conducted either in the same container - closure system as proposed for storage and distribution or in a container - closure system that simulates the proposed final packaging. In case of formulations, the stability studies should be conducted in the final container - closure system proposed for marketing.

Stability Testing of new drug substances and formulations:

(i) Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored under general conditions

Study	Study conditions	Duration of study
Long term	30°C ± 2°C/65% RH ± 5% RH	12 months
Accelerated	40°C ± 2°C/75% RH ± 5% RH	6 months

If at any time during 6 months' testing under the accelerated storage condition, such changes occur that cause the product to fail in complying with the prescribed standards, additional testing under an intermediate storage condition should be conducted and evaluated against significant change criteria.

(ii) Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored in a refrigerator

Study	Study conditions	Duration of study
Long term	5°C ± 3°C	12 months
Accelerated	25°C ± 2°C/60% RH ± 5% RH	6 months

(iii) Study conditions for drug substances and formulations intended to be stored in a freezer

Study	Study conditions	Duration of study
Long term	- 20°C ± 5°C	12 months

- (iv) Drug substances intended for storage below -20°C shall be treated on a case-by-case basis.
- (v) Stability testing of the formulation after constitution or dilution, if applicable, should be conducted to provide information for the labeling on the preparation, storage condition, and in-use period of the constituted or diluted product. This testing should be performed on the constituted or diluted product through the proposed in-use period.

Appendix X

CONTENTS OF THE PROPOSED PROTOCOL FOR CONDUCTING CLINICAL TRIALS

1. Title Page

- a. Full title of the clinical study,
- b. Protocol / Study number, and protocol version number with date
- c. The IND name/number of the investigational drug
- d. Complete name and address of the Sponsor and contract research organization if any
- e. List of the Investigators who are conducting the study, their respective institutional affiliations and site locations
- f. Name(s) of clinical laboratories and other departments and/or facilities participating in the study.

2. Table of Contents

A complete Table of Contents including a list of all Appendices.

1. Background and Introduction

- a. Preclinical experience
- b. Clinical experience

Previous clinical work with the new drug should be reviewed here and a description of how the current protocol extends existing data should be provided. If this is an entirely new indication, how this drug was considered for this should be discussed. Relevant information regarding pharmacological, toxicological and other biological properties of the drug/biologic/medical device, and previous efficacy and safety experience should be described.

2. Study Rationale

This section should describe a brief summary of the background information relevant to the study design and protocol methodology. The reasons for performing this study in the particular population included by the protocol should be provided.

- 3. Study Objective(s)** (primary as well as secondary) and their logical relation to the study design.

3. Study Design

- a. **Overview of the Study Design:** Including a description of the type of study (i.e., double-blind, multicentre, placebo controlled, etc.), a detail of the specific treatment groups and number of study Subjects in each group and investigative site, Subject number assignment, and the type, sequence and duration of study periods.
 - b. **Flow chart of the study**
 - c. **A brief description of the methods and procedures to be used during the study.**
 - d. **Discussion of Study Design:** This discussion details the rationale for the design chosen for this study.
-
- 5. Study Population:** the number of Subjects required to be enrolled in the study at the investigative site and by all sites along with a brief description of the nature of the Subject population required is also mentioned.

6. **Subject Eligibility**
 - a. Inclusion Criteria
 - b. Exclusion Criteria
7. **Study Assessments – plan, procedures and methods to be described in detail**
8. **Study Conduct** stating the types of study activities that would be included in this section would be: medical history, type of physical examination, blood or urine testing, electrocardiogram (ECG), diagnostic testing such as pulmonary function tests, symptom measurement, dispensation and retrieval of medication, Subject cohort assignment, adverse event review, etc.

Each visit should be described separately as Visit 1, Visit 2, etc.

Discontinued Subjects: Describes the circumstances for Subject withdrawal, dropouts, or other reasons for discontinuation of Subjects. State how drop outs would be managed and if they would be replaced. Describe the method of handling of protocol waivers, if any. The person(s) who approves all such waivers should be identified and the criteria used for specific waivers should be provided.

Describes how protocol violations will be treated, including conditions where the study will be terminated for non-compliance with the protocol.

9. **Study Treatment**
 - a. Dosing schedule (dose, frequency, and duration of the experimental treatment) Describe the administration of placebos and/or dummy medications if they are part of the treatment plan. If applicable, concomitant drug(s), their doses, frequency, and duration of concomitant treatment should be stated.

- b. Study drug supplies and administration: A statement about who is going to provide the study medication and that the investigational drug formulation has been manufactured following all regulations. Details of the product stability, storage requirements and dispensing requirements should be provided.
 - c. Dose modification for study drug toxicity: Rules for changing the dose or stopping the study drug should be provided.
 - d. Possible drug interactions
 - e. Concomitant therapy: The drugs that are permitted during the study and the conditions under which they may be used are detailed here. Describe the drugs that a Subject is not allowed to use during parts of or the entire study. If any washout periods for prohibited medications are needed prior to enrollment, these should be described here.
 - f. Blinding procedures: A detailed description of the blinding procedure if the study employs a blind on the Investigator and/or the Subject
 - g. Unblinding procedures: If the study is blinded, the circumstances in which unblinding may be done and the mechanism to be used for unblinding should be given
10. Adverse Events (See Appendix XI): Description of expected adverse events should be given.
Procedures used to evaluate an adverse event should be described.
11. Ethical Considerations: Give the summary of:
- a. Risk/benefit assessment:
 - b. Ethics Committee review and communications
 - c. Informed consent process
 - d. Statement of Subject confidentiality including ownership of data and coding procedures
12. Study Monitoring and Supervision: A description of study monitoring policies and procedures should be provided along with the proposed

frequency of site monitoring visits, and who is expected to perform monitoring.

Case Record Form (CRF) completion requirements, including who gets which copies of the forms and any specifics required in filling out the forms
CRF correction requirements, including who is authorized to make corrections on the CRF and how queries about study data are handled and how errors, if any, are to be corrected should be stated.

Investigator study files, including what needs to be stored following study completion should be described.

13. Investigational Product Management

- a. Give Investigational product description and packaging (stating all ingredients and the formulation of the investigational drug and any placebos used in the study)
- b. The precise dosing required during the study
- c. Method of packaging, labeling, and blinding of study substances
- d. Method of assigning treatments to Subjects and the Subject identification code numbering system
- e. Storage conditions for study substances
- f. Investigational product accountability: Describe instructions for the receipt, storage, dispensation, and return of the investigational products to ensure a complete accounting of all investigational products received, dispensed, and returned/destroyed.
- g. Describe policy and procedure for handling unused investigational products.

14. Data Analysis:

Provide details of the statistical approach to be followed including sample size, how the sample size was determined, including assumptions made in making this determination, efficacy endpoints (primary as well as secondary) and safety endpoints.

Statistical analysis: Give complete details of how the results will be analyzed and reported along with the description of statistical tests to be used to analyze the primary and secondary endpoints defined above. Describe the level of significance, statistical tests to be used, and the methods used for missing data; method of evaluation of the data for treatment failures, non-compliance, and Subject withdrawals; rationale and conditions for any interim analysis if planned.

Describe statistical considerations for Pharmacokinetic (PK) analysis, if applicable

15. Undertaking by the Investigator (see Appendix VII)
16. Appendices: Provide a study synopsis, copies of the informed consent documents (patient information sheet, informed consent form etc.); CRF and other data collection forms; a summary of relevant pre-clinical safety information and any other documents referenced in the clinical protocol.

Appendix XI

Data Elements for reporting serious adverse events occurring in a clinical trial

1. Patient Details

Initials & other relevant identifier (hospital/OPD record number etc.)*

Gender

Age and/or date of birth

Weight

Height

2. Suspected Drug(s)

Generic name of the drug*

Indication(s) for which suspect drug was prescribed or tested

Dosage form and strength

Daily dose and regimen (specify units - e.g., mg, ml, mg/kg)

Route of administration

Starting date and time of day

Stopping date and time, or duration of treatment

3. Other Treatment(s)

Provide the same information for concomitant drugs (including non prescription/OTC drugs) and non-drug therapies, as for the suspected drug(s).

4. Details of Suspected Adverse Drug Reaction(s)

Full description of reaction(s) including body site and severity, as well as the criterion (or criteria) for regarding the report as serious. In addition to a description of the reported signs and symptoms, whenever possible, describe a specific diagnosis for the reaction.*

Start date (and time) of onset of reaction

Stop date (and time) or duration of reaction

Dechallenge and rechallenge information

Setting (e.g., hospital, out-patient clinic, home, nursing home)

5. Outcome

Information on recovery and any sequelae; results of specific tests and/or treatment that may have been conducted

For a fatal outcome, cause of death and a comment on its possible relationship to the suspected reaction; Any post-mortem findings.

Other information: anything relevant to facilitate assessment of the case, such as medical history including allergy, drug or alcohol abuse; family history; findings from special investigations etc.

6. Details about the Investigator*

Name

Address

Telephone number

Profession (speciality)

Date of reporting the event to Licensing Authority:

Date of reporting the event to Ethics Committee overseeing the site:

Signature of the Investigator

Note: Information marked * must be provided."

[F. No. X-11014/1/2003-DMS & PFA]

RITA TEOTIA, Jt. Secy.

Foot Note :— The Principal Rules were published in the Official Gazette *vide* notification No. F. 28-10/45-H(i), dated the 21st December, 1945 and last amended *vide* G.S.R. 810(E) dated 13-12-2004.